

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 長尾 毅彦 都立荏原病院神経内科 医長
研究協力者 小林 美紀 都立荏原病院神経内科 医員

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、当院の倫理委員会にて研究計画の承認を受けた。

A. 研究目的

抗血小板薬アスピリンは、脳梗塞・急性冠症候群等への2次予防に用いられる。2次予防におけるアスピリンの有効性は確立しているが、アスピリンの服用にもかかわらず、イベントの再発を妨げない患者群が存在し、アスピリンレジスタンスとよばれている。メタアナリシスによると、欧米人では2年間の再発率はアスピリンなしで16%であり、アスピリン投与を受けても約12%が再発するという。本研究は、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におけるアスピリンレジスタンスの発症頻度、寄与因子、遺伝子背景を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

多施設共同前向きコホート研究である。症例の選択基準は、1) 脳梗塞（心原性脳梗塞を除く）/TIA および急性冠症候群の2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、登録時年齢20歳以上、3) 患者自身により文書による同意を得られた患者、とした。また、以下の基準に1つでも該当する症例は除外とした。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、身のまわりのこともできない）の患者。登録は1年間とし、追跡は2年間とした。追跡期間の評価項目は、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。登録時に、コラーゲンとアラキドン酸による血小板凝集能と、血清トロンボキサンB2量、尿中11-デヒドロトロンボキサンB2量を測定し、これらの値とイベントの発症との関連も検討することとした。遺伝子解析は、国立循環器病センターで行うこととし、遺伝子試料は匿名化の後に、国立循環器病センターへ移送することとした。

（倫理面への配慮）

本研究を実施するにあたっては、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」を遵守する。当院の倫理委員会で研究計画の承認を受けている。

C. 研究結果

都立荏原病院倫理委員会に、「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)の研究計画を申請した。また、コラーゲンとアラキドン酸による血小板凝集能を検査部で測定する体制を整えた。倫理委員会のコメントとして、血液検体の返却に関する問題の指摘、個人情報保護に

対する確認があった。検体返却については、原則行わないことで承認を得た。

当院検査科との共同研究体制を提案し、同科の了承を得た。次年度以降は院内臨床研究としても登録することとした。

D. 考察

本年は3年計画の初年度であり、2回の班会議に出席し、研究プロトコールの作成に参画し、研究計画の推進、倫理的配慮などの諸手続などを行った。

E. 結論

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

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

長尾毅彦「心原性脳塞栓症の一次、二次予防」第30回脳卒中学会総会シンポジウム、2005 盛岡

H. 知的財産権の出願・登録

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

本邦におけ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の前提として
アスピリン使用の実態調査-世界の実態との相違-

分担研究者 後藤 信哉 東海大学医学部内科学系
研究協力者 宮地 勇人 東海大学医学部基盤診療系

研究要旨

心血管イベントの 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承認を求めている。本研究の前提として本邦におけるアスピリン使用の実態を世界 44 ヶ国と比較検討した。この研究は、REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry 研究の一環として行い、結果を Journal of American Medical Association (JAMA) に発表した。本邦から登録した症候性の心筋梗塞、脳梗塞、末梢血管疾患の 4,000 例以上の症例におけるアスピリンの使用率は 54.8% であり、70% 以上の症例がアスピリンを服用している欧米の実態とは大きく異なった (Bhatt DL, et al. JAMA 2006)。

A. 研究目的

脳梗塞、心筋梗塞などの疾患は、脳、心臓を灌流する動脈の動脈硬化巣の存在と、動脈硬化巣の破綻に引き続く閉塞性血栓により惹起されるとの共通点を有している。これらの疾患を病態の共通点に注目してアテローム血栓症と総称する。抗血小板薬アスピリンは、アテローム血栓症の 2 次予防に用いられる。過去に施行された複数の大規模臨床試験のメタ解析により、アテローム

血栓症の 2 次予防におけるアスピリンの有効性は確立している。一方、アスピリンの服用にもかかわらず、イベントの再発を妨げない患者群が存在し、アスピリンレジスタンスとよばれている。メタアナリシスによると、欧米人では 2 年間の再発率はアスピリンなしで 16% であり、アスピリン投与を受けても約 12% が再発するという。本研究は、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

受けている患者群におけるアスピリンレジスタンスの発症頻度、寄与因子、遺伝子背景を明らかにすることを目的とする。

この研究の前提として本邦のアテローム血栓症におけるアスピリン使用の実態を欧米との比較において研究した。この研究では、世界44ヶ国から6万7千例以上のアテローム血栓症の症例を登録した。本邦でも全く同一のプロトコールによりアテローム血栓症およびその high risk 症例を5千例以上登録した。登録症例のベースラインデータ解析を行い JAMA に発表した。全世界におけるアテローム血栓症症例のリスク因子および治療実態の比較を行った。

B. 研究方法

アスピリンレジスタンスの解析は、多施設共同前向きコホート研究である。症例の選択基準は、1) 脳梗塞（心原性脳梗塞症を除く）／TIA および急性冠症候群の2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、2) 登録時年齢20歳以上、3) 患者自身により文書による同意を得られた患者、とした。また、以下の基準に1つでも該当する症例は除外とした。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、身のまわりのこともできない）の患者。登録は1年間とし、追跡は2年間とした。追跡期間の評価項目は、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。登録時に、コラーゲンとアラキドン酸による血小板凝集能と、血清トロンボキサン B2量、尿中11-デヒドロトロンボキサン B2量を測定し、これらの値とイベントの発症との関連も検討することとした。遺伝子解析は、国立循環器病センターで行うこととし、遺伝子試料は匿名化の後に、国立循環器病センターへ移送することとした。

本研究に先立つアテローム血栓症の実態調査 Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry では45歳以上の、本研究への参加につき書面によるインフォームドコンセントを受けた症例を対象とした。これらの症例のうち、脳血管疾患、冠動脈疾患、末梢血管疾患の診断の確立した症例およびこれらの疾患のリスク因子を3つ以上合併している症例を登録した。登録にあたって、これらの症例の抱えるリスク因子および治療実態調査を行った。

（倫理面への配慮）

本研究を実施するにあたっては、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」を遵守する。当施設の倫理審査委員会で研究計画の承認をいただき、書面による同意を得た上で研究を進めることとする。REACH registry では、研究の倫理面を各施設の IRB により審査を受け承認された施設のみを対象とした。また、登録対象とした症例は事前に研究内容を十分に説明し書面によるインフォームドコンセントを受けた症例に限局した。

C. 研究結果

東海大学医学部臨床研究審査委員会に、「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) の研究計画を申請した。また、東海大学基盤診療系臨床検査部門の協力によりコラーゲンとアラキドン酸による血小板凝集能を検査部で測定する体制を整えた。臨床研究審査委員会では継続審査中である。

REACH registry 研究は全世界 44 ヶ国の協力のもと 6 万 7 千例のアテローム血栓症およびその high risk 症例を登録した。登録された症例の概略について JAMA に発表した (Bhatt DL, et al. JAMA, 2006)。本邦の症候性アテローム血栓症症例 4,000 例以上におけるアスピリンの使用率は 54.8%であり、70%以上の症例がアスピリンを服用し

ている欧米の実態とは大きく異なっていること明らかにした。リスク因子については肥満以外は欧米と同様の合併率であった。現在、登録症例におけるアテローム血栓性イベントの発症率を調査中である。

D. 考察

アスピリンレジスタンスの研究として、本年は 3 年計画の初年度であり、2 回の班会議に出席し、研究プロトコルの作成に参画し、研究計画の推進、倫理的配慮などの諸手続などを行った。本邦におけるアスピリンレジスタンスの研究を施行する前提として、本邦でも 50%を超えるアテローム血栓症の症例がアスピリンを服用していることを明らかにした。欧米と比較してアスピリンの服用率は低い、そのことによりアテローム血栓症の再発率が影響を受けているか否かを現在調査中である。

E. 結論

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。また、全世界のアテローム血栓症治療実態との比較における本邦のアテローム血栓症におけるアスピリン使用の実態調査を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Röther J, Wilson PWF, for the REACH Registry Investigators. International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA*. 295(2) 180-189. 2006.

Goto S, Tamura N, Ishida H, Ruggeri ZM. Dependence of Platelet Thrombus Stability on Sustained Activation of Glycoprotein IIb/IIIa through ADP Receptor Stimulation and Cyclic Calcium Signaling. *J Am Coll Cardiol*, 47(1) 155-162, 2006.

Hoshiya Y, Hatakayama K, Tanabe T, Asada Y, Goto S. Co-localization of von Willebrand factor with platelet thrombi, tissue factor and platelet with fibrin, and consistent presence of inflammatory cells in coronary thrombi obtained by an aspiration device from patients with acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost*, 4(1) 114-120. 2006.

Yamashita A, Sumi T, Goto S, Hoshiya Y, Nishihira K, Kawamoto R, Hatakeyama K, Date H, Ogawa H, Asada Y. Detection of von Willebrand Factor and Tissue Factor

in Platelets-Fibrin Rich Coronary Thrombi Causing Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*, 97(1) 26-28. 2006.

2. 学会発表

なし

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

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	細見 直永	香川大学医学部
研究協力者	河野 雅和	香川大学医学部
	納谷 貴之	香川大学医学部

研究要旨

動脈閉塞性虚血性イベント発症 2 次予防としてアスピリン投与を長期間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承認を受けた。

A. 研究目的

シクロオキシゲナーゼ（COX-1）の阻害剤である抗血小板薬アスピリンは、脳梗塞・急性冠症候群等への 2 次予防における有効性は確立している。しかし、アスピリンの服用にもかかわらず、イベントの再発を妨げない患者群が存在し、アスピリンレジスタンスとよばれている。メタアナリシスによると、欧米人では 2 年間の再発率はアスピリンなしで 16% であり、アスピリン投与を受けても約 12% が再発するという。本研究は、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におけるアスピリンレジスタンスの発症頻度、寄与因子、遺伝子背景を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

多施設共同前向きコホート研究である。症例の選択基準は、1) 脳梗塞（心原性脳梗塞を除く）／TIA および急性冠症候群の 2 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、2) 登録時年齢 20 歳以上、3) 患者自身により文書による同意を得られた患者、とした。また、以下の基準に 1 つでも該当する症例は除外とした。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 $10 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以下もしくは $45 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 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、身のまわりのこともできない）の患者。

登録は1年間とし、追跡は2年間とした。追跡期間の評価項目は、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。登録時に、コラーゲンとアラキドン酸による血小板凝集能と、血清トロンボキサン B2 量、尿中 11-デヒドロトロンボキサン B2 量を測定し、これらの値とイベントの発症との関連も検討することとした。遺伝子解析は、国立循環器病センターで行うこととし、遺伝子試料は匿名化の後に、国立循環器病センターへ移送することとした。

（倫理面への配慮）

本研究を実施するにあたっては、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」を遵守する。当施設の倫理審査委員会で研究計画の承認をいただき、書面による同意を得た上で研究を進めることとする。

C. 研究結果

香川大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会に、「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) の研究計画を申請した。また、コラーゲンとアラキドン酸による血小板凝集能を検査部で測定する体制を整えた。倫理委員会のコメントとして

1. 患者様用説明文書に、血液病集検査に係る費用の概算額を明記すること、及び本件に係る血液凝集検査が一定程度の意義は有するものの、臨床上の意義が十分に確立していないことを明記すること。
2. DNA の二次利用に関し同意を得られた患者様が、将来二次利用により新たに得られた遺伝情報の開示を求められた場合の対応についてどの様に取り扱うかを明記すること

が指摘され、患者様説明文書に

1. 血小板凝集能検査は通常の診療でも行っている検査の一つでありますので、保険診療にて行い検査料850円の健康保険の患者様負担分をご負担いただく事になります。
2. この研究にて血小板凝集能の測定を行います。この検査方法はまだ確立したものでなく、この検査法のみでアスピリン抵抗性を評価する事ができません。患者様それぞれのイベントの再発の有無を2年間の観察期間において評価する事でアスピリン抵抗性を診断し、これに関わる血小板凝集能検査の確立を計ると同時に、アスピリン抵抗性を示す患者様における遺伝子多型の評価を行います。

3. 将来的な研究に自分の遺伝子を使う事に同意していただいた場合、その研究ごとに研究計画書を倫理委員会で承認を得て、研究をおこないます。遺伝子情報開示に関してもその都度、それぞれの研究においてのその必要性から考慮する事といたします。

の文章を記載することにより、承認を得た。

D. 考察

本年は3年計画の初年度であり、2回のうち1回の班会議に出席し、研究プロトコルの作成に参画し、研究計画の推進、倫理的配慮などの諸手続などを行った。

E. 結論

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. Hosomi N, Nishiyama A, Guo P, Ban CR, Naya T, Takahashi Y, Kohno M, Koziol JA: Angiotensin Type 1 Receptor Blockage Improves Ischemic Injury Following Transient Focal Cerebral Ischemia. *Neuroscience*. 134(1) 225-231. 2005.

2. Hosomi N, Ban CR, Naya T, Takahashi T, Guo P, Song XR, Kohno M: Tumor Necrosis Factor-alpha Neutralization Reduced Cerebral Edema Through Inhibition of Matrix Metalloproteinases Production Following Transient Focal Cerebral Ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 25(8) 959-967. 2005.

2. 学会発表

1. 細見直永, 納谷貴之, 高橋 務, 河野雅和: Tumor necrosis factor- α 中和抗体の脳浮腫抑制効果とその機序の検討. 日本脳卒中学会総会. 平成 17 年 4 月

2. 細見直永, 納谷貴之, 河野雅和, 小林祥泰, JSSRS group: 心原性脳塞栓症における抗凝固薬による治療効果の評価-JSSRS. 日本脳卒中学会総会. 2005 年 4 月

3. 細見直永, 納谷貴之, 河野雅和, 小林祥泰, JSSRS group: 脳出血の危険因子としての飲酒、喫煙. 日本脳卒中学会総会. 2005 年 4 月

4. Naya T, Yukiiri K, Hosomi N, Takahashi T, Kohno M: Plasma Brain Natriuretic Peptide on The Diagnosis of Cardioembolic Stroke due to Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Brain '05* 2005 年 6 月

5. Hosomi N, Naya T, Takahashi T, Kohno

M: Tumor Necrosis Factor- α
Neutralization Reduced Cerebral Edema
Following Transient Focal Cerebral
Ischemia. Brain '05 2005年6月

H. 知的財産権の出願・登録
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	山脇 健盛	名古屋市立大学大学院医学研究科	神経病態学
研究協力者	山田 健太郎	名古屋市立大学大学院医学研究科	神経病態学
研究協力者	小鹿 幸生	名古屋市立大学大学院医学研究科	神経病態学
研究協力者	松川 則之	名古屋市立大学大学院医学研究科	神経病態学
研究協力者	服部 学	名古屋市立大学大学院医学研究科	神経病態学
研究協力者	豊田 剛成	名古屋市立大学大学院医学研究科	神経病態学

研究要旨

脳梗塞の 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する。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承認を受ける予定である。

A. 研究目的

抗血小板薬アスピリンは、脳梗塞・急性冠症候群等への 2 次予防に用いられる。2 次予防におけるアスピリンの有効性は確立しているが、アスピリンの服用にもかかわらず、イベントの再発を妨げない患者群が存在し、アスピリンレジスタンスとよばれている。メタアナリシスによると、欧米人では 2 年間の再発率はアスピリンなしで 16%であり、アスピリン投与を受けても約 12%が再発するという。本研究は、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におけ

るアスピリンレジスタンスの発症頻度、寄与因子、遺伝子背景を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

多施設共同前向きコホート研究である。症例の選択基準は、1) 脳梗塞（心原性脳梗塞症を除く）／TIA および急性冠症候群の 2 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、2) 登録時年齢 20 歳以上、3) 患者自身により文書による同意を得られた患者、とした。また、以下の基準に 1 つでも該当する症例は除外とした。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、身のまわりのこともできない)の患者。登録は1年間とし、追跡は2年間とした。追跡期間の評価項目は、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。登録時に、血清トロンボキサン B2 量、尿中 11-デヒドロトロンボキサン B2 量を測定し、これらの値とイベントの発症との関連も検討することとした。遺伝子解析は、国立循環器病センターで行うこととし、遺伝子試料は匿名化の後に、国立循環器病センターへ移送することとした。

(倫理面への配慮)

本研究を実施するにあたっては、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」を遵守する。当施設の倫理審査委員会で研究計画の承認をいただき、書面による同意を得た上で研究を進めることとする。

C. 研究結果

名古屋市立大学病院臨床試験審査委員会に、「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)の研究計画申請の準備を行った。

D. 考察

本年は3年計画の初年度であり、2回の班会議に出席し、研究プロトコールの作成に参画し、研究計画の推進、研究計画申請準備などの諸手続などを行った。

E. 結論

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. 山脇健盛. 浸透圧性脱髄症候群—概念, 成因, 基礎疾患—. 神経内科 2005;63:111-117.
2. 山脇健盛. 脳梗塞患者に対する抗血小板療法のエビデンス. EBM ジャーナル 2005;6:538-542.
3. 山脇健盛. ATLANTIS, ECASS, NINDS rt-PA 試験の統合解析: 早期治療と転帰との関連. 分子脳血

- 管病 2005;4:214-215.
4. 山脇健盛. パーキンソニズムを呈する主な鑑別疾患 続発性パーキンソニズム. *Modern Physician* 2005;8:907-911.
 5. 大村真弘, 山脇健盛, 寺井正, 重野幸次. 頭痛から6週間後に虚血症状を呈した椎骨動脈解離の1例. *臨床神経* 2005;45:521-523
 6. Nakazawa H, Matsumoto M, Matsukawa N, Maki M, Satoh J, Yamawaki T, Ueda R, Ojika K. Stressful life events as risk factors for development of Alzheimer's disease; comparison with Parkinson's disease. *Nagoya Med J* 2005;47:133-141.
 7. 服部学, 山脇健盛. 神経学的緊急症に対する画像診断の進め方めまい. *Medicina* 2005;42:440-442.
 8. 大村真弘, 寺井正, 重野幸次, 山脇健盛. 出血性梗塞を呈した前大脳動脈解離の1例. *臨床神経* 2005;45:41-44.
 9. 山田健太郎, 山脇健盛. コクランレビュー 脳卒中後の鬱病治療に対する薬物療法及び精神療法. *分子脳血管病* 2005;4:97-101.
 10. 高田幸児, 山脇健盛. 脳卒中を疑う症候学的ポイント 麻痺やしびれ. *治療* 2005;87:23-28.
 11. 梅村淳, 山本憲一, 山本光晴, 山田和雄, 豊田剛成, 山脇健盛, 水口マリア. 視床下核刺激術における最適刺激方法についての検討. *機能的脳神経外科* 2005;44:110-114.
 12. 大村真弘, 寺井正, 山脇健盛, 重野幸次. 梗塞巣の拡大をみとめた前大脳動脈解離の1例. *臨床神経* 2005;45:762-765.
 13. 山脇健盛. ブレインアタック 2006 - t-PA 時代の診断と治療. *Medicina* 2006;43:187.
 14. 山脇健盛. t-PA 時代のブレインアタック診療. *Medicina* 2006;43:188-190.
 15. 木村和美, 高木 誠, 江面正幸, 山脇健盛. t-PA 認可により脳卒中診療はどう変わるか. *Medicina* 2006;43:318-327.
2. 学会発表
なし
 - 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

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 木村 和美 川崎医科大学医学部
研究協力者 井口 保之 川崎医科大学医学部

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承認を受けた。

A. 研究目的

抗血小板薬アスピリンは、脳梗塞・急性冠症候群等への2次予防に用いられる。2次予防におけるアスピリンの有効性は確立しているが、アスピリンの服用にもかかわらず、イベントの再発を妨げない患者群が存在し、アスピリンレジスタンスとよばれている。メタアナリシスによると、欧米人では2年間の再発率はアスピリンなしで16%であり、アスピリン投与を受けても約12%が再発するという。本研究は、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におけるアスピリンレジスタンスの発症頻度、寄与因子、遺伝子背景を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

多施設共同前向きコホート研究である。症例の選択基準は、1) 脳梗塞（心原性脳梗塞症を除く）/TIA および急性冠症候群の2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、2) 登録時年齢 20 歳以上、3) 患者自身により文書による同意を得られた患者、とした。また、以下の基準に1つでも該当する症例は除外とした。1) 悪性腫瘍のある患者、2) あるいはその疑いのある患者、3) 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、4) 先天性出血性素因のある患者、5) 心房細動のある患者、6) 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、登録2週間前から登録までにヘパリン（低分子

へパリン)、6) 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, 身のまわりのこともできない) の患者。登録は 1 年間とし、追跡は 2 年間とした。追跡期間の評価項目は、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。登録時に、コラーゲンとアラキドン酸による血小板凝集能と、血清トロンボキサン B2 量、尿中 11-デヒドロトロンボキサン B2 量を測定し、これらの値とイベントの発症との関連も検討することとした。遺伝子解析は、国立循環器病センターで行うこととし、遺伝子試料は匿名化の後に、国立循環器病センターへ移送することとした。

(倫理面への配慮)

本研究を実施するにあたっては、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」を遵守する。当施設の倫理審査委員会で研究計画の承認をいただき、書面による同意を得た上で研究を進めることとする。

C. 研究結果

川崎医科大学医学部倫理審査委員会に、「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) の研究計画を申請し

た。また、コラーゲンとアラキドン酸による血小板凝集能を検査部で測定する体制を整えた。

D. 考察

本年は 3 年計画の初年度であり、研究プロトコールの作成に参画し、研究計画の推進、倫理的配慮などの諸手続などを行った。

E. 結論

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

論文発表

1. Kimura K, Minematsu K, Kazui S, Yamaguchi T: Japan Multicenter Stroke Investigator's Collaboration (J-MUSIC). Mortality and cause of death after hospital discharge in 10,981 patients with ischemic stroke and transient ischemic attack. *Cerebrovasc Dis.* 19(3) 171-178. 2005.
2. Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T. for Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration: J-MUSIC Atrial fibrillation as a

- predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psy.* 76. 679-683. 2005.
3. Ogata J, Yonemura K, Kimura K, Yutani C, Minematsu K: Cerebral infarction associated with essential thrombocythemia: An autopsy case study. *Cerebrovasc Dis.* 19(3) 201-205. 2005.
 4. Inatomi Y, Kimura K, Yonehara T, Fujioka S, Uchino M: Hyperacute DWI abnormalities in TIA patients signify irreversible ischemic infarction. *Cerebrovasc Dis.* 19(6) 362-368. 2005.
 5. Inoue T, Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T: for the Japan Multicenter Stroke Investigator's Collaboration (J-MUSIC) A case-control analysis of intra-arterial urokinase thrombolysis in acute cardioembolic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 19, 225-228. 2005.
 6. Ogata T, Kimura K, Nakajima M, Naritomi H, Minematsu K: Diagnosis of middle cerebral artery occlusive lesions with contrast-enhanced transcranial color-coded real-time sonography in acute stroke. *Neuroradiology* 47: 256-262. 2005.
 7. Shiraishi A, Hasegawa Y, Okada S, Kimura K, Sawada T, Mizusawa H, Minematsu K: Highly diffusion-sensitized tensor imaging of unilateral cerebral arterial occlusive disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 26(6) 1498-1504. 2005.
 8. Isa K, Yasaka M, Kimura K, Nagatsuka K, Minematsu K: Transoral carotid ultrasonography for evaluating internal carotid artery occlusion. *Intern Med.* 44(6) 567-571. 2005.
 9. Wada K, Kimura K, Iguchi Y, Inoue T, Matsumoto N, Shibasaki K, Ueno Y, Sunada Y. Spuriously large subcortex infarct due to confluent smaller lesions: a diffusion-weighted MRI/CT study. *Eur Neurol.* 54(3) 161-162. 2005.
 10. Iguchi Y, Kimura K, Wada K, Ueno Y, Inoue T, Matsumoto N, Sunada Y. Dysarthria-clumsy hand syndrome originating in the corona radiata. *J Eur Neurol.* in press. 2006.
 11. Ueno Y, Kimura K, Iguchi Y, Inoue T, Wada K, Sunada Y. Acute confusional state caused by a large

number of small brain infarctions. *J Eur Neurol.* in press. 2006.

12. Najima M, Kimura K, Inatomi Y, Terasaki Y, Nagano K, Yonehara T, Uchino M, Minematsu K: Intermittent oro-esophageal tube feeding in acute stroke patients -A pilot study- *Acta Neurol Scand.* 113(1) 36-39. 2006.
13. Shibasaki K, Iguchi Y, Kimura K, Wada K, Ueno Y, Sunada Y: Transient ischemic attack associated with HCV-related type II mixed cryoglobulinemia: A case report. *J Eur Neurol.* in press. 2006.

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

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 齋藤 こずえ 奈良県立医科大学 神経内科
研究協力者 上野 聡 奈良県立医科大学 神経内科

研究要旨

心血管系疾患発症の再発予防（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、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承認を受けた。

A. 研究目的

抗血小板薬アスピリンは、広く脳梗塞・急性冠症候群等の2次予防に用いられる。2次予防におけるアスピリンの有効性は確立しているが、アスピリンの服用にもかかわらず、イベントの再発を妨げない患者群が存在し、アスピリンレジスタンスとよばれている。メタ解析によると、欧米人では追跡2年間の心筋梗塞、脳梗塞、致死血管傷害の再発率はアスピリンなしで16%であり、アスピリン投与を受けても約12%が再発するという。本研究は、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におけるアスピリンレジスタンスの発症頻度、寄与因子、

遺伝子背景を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

多施設共同前向きコホート研究である。症例の選択基準は、1) 脳梗塞（心原性脳梗塞症を除く）/TIA および急性冠症候群の2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、2) 登録時年齢20歳以上、3) 患者自身により文書による同意を得られた患者、とした。また、以下の基準に1つでも該当する症例は除外とした。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、身のまわりのこともできない）の患者。登録は1年間とし、追跡は2年間とした。追跡期間の評価項目は、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。登録時に、コラーゲンとアラキドン酸による血小板凝集能と、血清トロンボキサン B2 量、尿中 11-デヒドロトロンボキサン B2 量を測定し、これらの値とイベントの発症との関連も検討することとした。遺伝子解析は、国立循環器病センターで行うこととし、遺伝子試料は匿名化の後に、国立循環器病センターへ移送することとした。

（倫理面への配慮）

本研究を実施するにあたっては、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」を遵守する。当施設の倫理審査委員会で研究計画の承認をいただき、書面による同意を得た上で研究を進めることとする。

C. 研究結果

奈良県立医科大学ヒトゲノム倫理審

査委員会に、「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) の研究計画を申請した。また、コラーゲンとアラキドン酸による血小板凝集能を検査部で測定する体制を整えた。倫理委員会のコメントとして試料の廃棄に関して(国立循環器病センターにおいて廃棄されること)国立循環器病センターとの文書に追記の必要性が指摘され、追記を行うことにより、承認を得た。

D. 考察

本年は3年計画の初年度であり、2回の班会議に出席し、研究プロトコルの作成に参画し、研究計画の推進、倫理的配慮などの諸手続などを行った。

E. 結論

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

なし

H. 知的財産権の出願・登録

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 中根 博 国立病院機構福岡東医療センター脳血管神経センター長
研究協力者 古賀 政利 国立病院機構福岡東医療センターリハビリテーション科
湧川 葉子 国立病院機構福岡東医療センター脳血管内科

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承認を受けた。

A. 研究目的

抗血小板薬アスピリンは、脳梗塞・急性冠症候群等への2次予防に用いられる。2次予防におけるアスピリンの有効性は確立しているが、アスピリンの服用にもかかわらず、イベントの再発を妨げない患者群が存在し、アスピリンレジスタンスとよばれている。メタアナリシスによると、欧米人では2年間の再発率はアスピリンなしで16%であり、アスピリン投与を受けても約12%が再発するという。本研究は、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におけるアスピリンレジスタンスの発症頻度、寄与因子、遺伝子背景を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

多施設共同前向きコホート研究である。症例の選択基準は、1) 脳梗塞（心原性脳梗塞症を除く）/TIA および急性冠症候群の2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、2) 登録時年齢20歳以上、3) 患者自身により文書による同意を得られた患者、とした。また、以下の基準に1つでも該当する症例は除外とした。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