

(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

国立病院機構福岡東医療センター倫理審査委員会に、「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、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

##### 1. 論文発表

1. Nakane H, Sugimori H, Wakugawa Y, Hayashi R, Ibayashi S, Iida M: A case of hearing loss and quadriplegia after a pontine hemorrhage. *J Neurol Sci.* 241(1-2) 91-94. 2006.

2. 陣内重郎、中根博、北山次郎、深堀正美、井林雪郎、飯田三雄: 不整脈源性右室異形成症に脳塞栓症を合併した1例. *臨床神経.* 45(10) 744-747. 2005.

##### 2. 学会発表

1. 中根博、杉森宏、湧川葉子、林隆太郎、北園孝成、井林雪郎. 急性期脳梗塞患者の血圧変動に関する検討. 第 30 回日本脳卒中学会総会. 2005. 4. 22 盛岡
  2. Wakugawa Y, Sugimori H, Nakane H, Hata J, Irie K, Ibayashi S, Iida M: Flow volume in the vertebral arteries is a valuable parameter for posterior circulation. The 12<sup>th</sup> Meeting of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. 2005.7.14 Osaka
  3. Sugimori H, Wakugawa Y, Hayashi R, Nakane H, Ibayashi S, Iida M: Hypointensity area on T2\*-weighted MRI in non-hemorrhagic stroke patients: association with stroke subtypes and flow velocities in the carotid arteries. The 12<sup>th</sup> Meeting of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. 2005.7.14 Osaka
3. その他  
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

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 中川原 譲二 中村記念病院 脳神経外科脳卒中診療部  
研究協力者 上山 憲司 中村記念病院 脳神経外科脳卒中診療部

#### 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、日本全国にわたる多施設共同前向きコホート研究に参加した。共通プロトコルの作成に参画し、当施設（中村記念病院）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

アスピリンは、その抗血小板作用により脳梗塞・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ほぼ確立しているが、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

本研究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/ $\mu$ l以下もしくは45万/ $\mu$ 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

中村記念病院倫理審査委員会に、「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、承認を得た。また、コラーゲンとアラキドン酸に

よる血小板凝集能を院内検査部門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、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 一色 高明 帝京大学医学部

研究協力者 寺倉 守之 帝京大学医学部

#### 研究要旨

心筋梗塞の 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した。共通プロトコールの作成に参画し、当施設の遺伝子研究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/ $\mu$ l 以下もしくは 45 万/ $\mu$ 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。当施設の遺伝子研究倫理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

帝京大学医学部遺伝子研究倫理委員会に、「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。遺伝子研究倫理委員会のコメントとして、申請の研究計画書にそって研究を行い、説明文書と同意文書を用いて試料の提供を受けること、「倫理指針」5に記載された「研究責任者の責務」を遵守することを条件に研究の実施を可とする判定を得た。

#### 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

##### 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

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 北川 一夫 大阪大学大学院医学系研究科内科学  
研究協力者 藤堂 謙一 大阪大学大学院医学系研究科内科学

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。2回の班会議などを通して、共通プロトコールの作成に参画し、大阪大学ヒトゲノム研究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・急性冠症候群等の2次予防に広く用いられている。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/ $\mu$ l以下もしくは45万/ $\mu$ 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

大阪大学ヒトゲノム研究審査委員会に、「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、コラーゲンによる血小板凝集能を検査部で測定する体制を整えた。平成17年11月1日同委員会の承認を得た。

#### 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

##### 1. 論文発表

1. Yamagami H, Kitagawa K, Ohtsuki T, Matsumoto M, Hori M. Embolic cerebral infarction due to intraluminal thrombus in the carotid siphon successfully treated with combination of anticoagulant and antiplatelet drugs: A case report. *Circ J*. 69:1147-1149. 2005.
2. Yamagami H, Kitagawa K, Hoshi T, Furukado S, Hougaku H, Nagai Y, Hori M. Association of serum



interleukin-18 levels with carotid intima-media thickness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 25: 1458-1462. 2005.

3. Hoshi T, Kitagawa K, Yamagami H, Furukado S, Hougaku H, Hori M. Relations between serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 levels and silent brain infarction. *Stroke.* 36:768-772. 2005.

4. Kondo K, Kitagawa K, Nagai Y, Yamagami H, Hashimoto H, Hougaku H, Hori M. Associations of soluble intercellular adhesion molecule-1 with carotid atherosclerosis progression. *Atherosclerosis.* 179: 155-160. 2005.

## 2. 学会発表

1. 北川一夫「炎症と血液凝固異常」第30回日本脳卒中学会総会シンポジウム2—脳卒中と血液凝固異常—

2. 星 拓、北川 一夫、山上 宏、古門 成隆、寶学 英隆、堀 正二「無症候性頭蓋内血管病変と血清 Interleukin-6 濃度との関連」第30回日本脳卒中学会総会

3. 山上 宏、北川 一夫、星 拓、古門 成隆、寶学 英隆、堀 正二「HMG-CoA 還元酵素阻害薬による

頸動脈プラーク性状、血中炎症マーカー濃度の変化」第30回日本脳卒中学会総会

## 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 入江 克実 国立病院機構嬉野医療センター神経内科 部長

#### 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、広く脳梗塞・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、心筋梗塞や脳梗塞などの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10万/ $\mu$ l以下もしくは45万/ $\mu$ 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

国立病院機構嬉野医療センター倫理審査委員会に、「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患者の不利益についての記載が不十分と指摘され、当院での患者説明様式に追記して対応することにより、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

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 学会発表

1. 岩永健、石原愛子、入江克実、鳥巢利奈、一ツ松勤、井林雪郎、飯田三雄「内頸動脈内膜剥離術後の Flow Volume の変化」第 30 回日本脳卒中学会総会，岩手，2005 年 4 月。
2. 入江克実、中村晋之、有廣昇司、鳥巢利奈、一ツ松勤、井林雪郎、飯田三雄「内頸動脈内膜剥離術後の対側内頸動脈系 Flow Volume の変化」第 24 回 The Mt. Fuji Workshop on CVD，福岡，2005 年 9 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 古井 英介 財団法人広南会広南病院脳血管内科 医長

#### 研究要旨

心血管疾患の再発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。共通研究プロトコルの作成に参加し、当施設の倫理審査委員会にて研究計画の承認を受けた。多施設前向きコホート研究の環境を整備した。

#### A. 研究目的

抗血小板薬であるアスピリンは、脳梗塞・急性冠症候群等の2次予防に広く用いられる。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

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10万/ $\mu$ l以下もしくは45万/ $\mu$ 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。アスピリンの服薬遵守は、血中サリチル酸を測定することとした。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

広南病院倫理審査委員会に、「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DNAの保存方法が中央管理か否かについて指摘され、国立循環器病センターで管理される事を確認し、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。当施設の倫理審査委員会で研究が承認された。

#### 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

Furui E, Okamoto Y, Kida S, Yamashita J, Matsui O, Yamada M: Transient occlusion of the middle cerebral artery by macroembolism during carotid stenting for traumatic dissection of the common carotid artery. *Circulation*. 112(2) 33-34. 2005.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録

なし

# Ⅲ. 研究成果の刊行に 関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
宮田茂樹、長東一行、嘉田晃子、宮田敏行	アスピリン抵抗性とそのメカニズム	<b>治療学</b>	40 (3)	58-62	2006
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.	<i>J Ultrasound Med</i>	24 (2)	155-159	2005
Yasaka M, Otsubo R, Oe H, Minematsu K	Is stroke a paradoxical embolism in patients with patent foramen ovale?	<i>Intern Med</i>	44 (5)	434-438	2005
Terashi H, Uchiyama S, Hashimoto S, Miyazaki K, Tsutsumi Y, Yamazaki M, Iwata M	Clinical characteristics of stroke patients with antiphospholipid antibodies	<i>Cerebrovasc Dis</i>	19 (6)	384-390	2005
Yamagami H, Kitagawa K, Hoshi T, Furukado S, Hougaku H, Nagai Y, Hori M	Associations of serum IL-18 levels with carotid intima-media thickness.	<i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i>	25 (7)	1458-1462	2005
Goto S, Tamura N, Ishida H, Ruggeri ZM.	Dependence of platelet thrombus stability on sustained glycoprotein IIb/IIIa activation through adenosine 5'-diphosphate receptor stimulation and cyclic calcium signaling.	<i>J Am Coll Cardiol</i>	47 (1)	155-162	2006
Hoshiba 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.	<i>J Thromb Haemost</i>	4 (1)	114-120	2006
Yamashita A, Sumi T, Goto S, Hoshiba 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 in acute myocardial infarction.	<i>Am J Cardiol</i>	97 (1)	26-28	2006
内山真一郎	アスピリン	<b>血栓と循環</b>	13 (3)	317-321	2005
内山真一郎	PHS:Physicians' Health Study (Aspirin component). 臨床の立場から	<b>動脈硬化予防</b>	4 (2)	66-69	2005
内山真一郎	抗血栓療法による再発予防のエビデンス	<i>Pharma Medica</i>	22 (5)	65-73	2005

# IV. 研究成果の 刊行物・別刷り



# アスピリンの抱える問題点 1

## アスピリン抵抗性とそのメカニズム

宮田茂樹 長束一行 嘉田晃子 宮田敏行

みやた しげき：国立循環器病センター 輸血管理室，ながつか かずゆき：同センター 脳内科，かだ あきこ，  
みやた としゆき：同センター研究所 病因部

### ● はじめに

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患者（脳梗塞や一過性脳虚血発作の既往をもつ患者、心筋梗塞患者、その既往をもつ患者など）をランダムに割り付けた試験のメタ解析<sup>1)</sup>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みてみると、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4/5以上（81%）抑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かか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」と疑問をもつことから始まり、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<sup>2~4)</sup>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。ではアスピリ

ン抵抗性とは、どのように定義され、どのような特徴をもつ疾患なのであろうか。

### ● アスピリンの効果判定

抗凝固薬であるワルファリンは、その効果を患者個々で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。また、未分画ヘパリンはaPTTもしくはACTを測定し、その結果にて投与量が調整されることが多い。ヘパリンに対しては、アンチトロンビン、ヘパリンコファクターII、TFPIの低下や、凝固第VIII因子、顆粒球エラスターゼ、血小板第4因子の増加などが原因となり、ヘパリンの効果が減弱するヘパリン抵抗性(heparin resistance)の存在が知られている。ワルファリンに関しても、近年その効果に対する責任遺伝子が明らかにされ、そのSNPがワルファリンの効果と相関するとの報告がなされている<sup>5)</sup>。したがって、アスピリンについても、その効果に個人差があり、責任候補遺伝子が関与している可能性があると考えことは自然な流れであろう。現在、アスピリンは体重や患者の状態にかかわらず一定量（たとえば、バイアスピリン® 100mg 1錠投与）で治療がなされることが多いが、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があると考えことは不自然ではない。

ここでの大きな問題は、抗血小板薬の効果に

ついて現時点で有効にモニタリングする方法が存在しないことにある。過去にときとしてその効果判定に用いられた出血時間は、出血のリスクを予知する指標とはなり得ないと報告されており<sup>6)</sup>、実際、出血時間を検査項目から削除している施設も多い。また、吸光度法による血小板凝集能検査は、①血小板富血漿 (PRP) を作製する必要がある、②ADP (アデノシン二リン酸) やコラーゲンなど、アゴニストに依存した部分的な血小板機能を測定しているにすぎない、③血小板がわずかに活性化されて小さい凝集塊ができていく段階では検出できず、大きな凝集塊になってはじめて検出される、などの問題が存在し、本来、先天性血小板機能異常症など血小板機能が極度に低下しているような疾患の定性的診断のために開発されたものであり、抗血小板薬の効果の評価などの定量的評価には向いていないとの指摘<sup>7)</sup>もある。したがって、現時点で抗血小板効果をモニタリングできる適切な評価方法が存在しないことが、アスピリン抵抗性という疾患概念を複雑にしている。

### ● アスピリン抵抗性の臨床に与えるインパクト

最近、次々とアスピリン抵抗性の患者予後への関与を指摘した報告がなされている。

アスピリン治療 (325 mg/日を7日以上) を受け、ほかの抗血小板薬を服用していない症状が安定した循環器疾患患者 325 名を前向きに検討した研究報告がある<sup>8)</sup>。冠動脈造影で 60% 以上の狭窄が証明されている患者、心筋梗塞、脳梗塞の既往がある患者、血行再建術を受けている患者を対象に、外来もしくは心臓カテーテル検査目的で来院した患者を連続的に登録し、追跡 (追跡期間は 679±185 日) した報告である。アスピリン抵抗性は、血小板凝集計を用い、10 μM の ADP 凝集で 70% 以上ならびに 0.5 mg/mL のアラキドン酸凝集で 20% 以上の凝集を認めた患者として定義され、5.2% の患者がアスピリン抵抗性と診断された。アスピリン抵抗性の危険因子として、女性である、喫煙していない、高齢であることが指摘されている<sup>9)</sup>。この試験の主要評価項目として、死亡、心筋梗塞、

24 時間以上続く症候性脳血管障害の複合エンドポイントが設定され、アスピリン抵抗性群は、アスピリン感受性群と比較して、上記複合エンドポイントに達した割合が高かった (24% vs 10%, ハザード比 3.12 95% 信頼区間 1.10~8.90)。また、層別多変量解析により血小板数、年齢、心不全、アスピリン抵抗性が独立した危険因子 (アスピリン抵抗性のハザード比 4.14, 95% 信頼区間 1.42~12.06) であったと報告されている。

カナダにおける HOPE 研究 (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) のコホート内ケースコントロール研究<sup>10)</sup>として、5 年間のフォローアップ期間中に、アスピリン投与を受けているにもかかわらず、心筋梗塞、脳梗塞、致死血管障害を起こした患者 488 症例の尿中 11-デヒドロトロンボキサン B<sub>2</sub> (11-DTXB<sub>2</sub>) を測定し、アスピリン抵抗性を定義した報告がある。488 名の年齢と性別をマッチさせたコントロール (アスピリンを服用し、心筋梗塞、脳梗塞、致死血管障害を起こさなかった患者) を抽出した。患者背景の調整後に、尿中 11-DTXB<sub>2</sub> 値を四分位 (quartile) に分けた場合、心筋梗塞、脳梗塞、致死血管障害の複合エンドポイントに達した患者は、尿中 11-DTXB<sub>2</sub> 値が高くなるにつれて、その割合が増加した。また、尿中 11-DTXB<sub>2</sub> 値を四分位に分けていちばん高い群は、いちばん低い群と比較して複合エンドポイントに対するオッズ比は 1.8 (95% 信頼区間 1.2~2.7) であり、心筋梗塞のオッズ比 2.0 (95% 信頼区間 1.2~2.7)、致死血管障害のオッズ比 3.5 (95% 信頼区間 1.7~7.4) であったと報告されている。

経皮的カテーテルインターベンション (PCI) 施行患者に対するアスピリン抵抗性の関与を指摘した報告も存在する<sup>11)</sup>。アスピリン (80~325 mg/日) を 7 日間以上服薬している緊急でない PCI 施行予定患者 151 名を対象とした報告である。すべての患者に、PCI 施行 12 時間から 24 時間前に導入量としてクロピドグレル 300 mg が投与され、維持量として 75 mg が PCI 施行日の朝に投与された。アスピリンの反応性は、

Ultra Rapid Platelet Function Assay-ASA を用いて評価され、アスピリン反応単位 (aspirin reaction unit) 550 以上をアスピリン抵抗性と定義し、550 以下のアスピリン感受性群と比較検討した。アスピリン抵抗性は 29 名 (19.2%) で、女性に多い傾向がみられた。PCI 後に CK-MB 上昇 (16 U/L 以上) を示した症例は、アスピリン抵抗性群では 51.7%、アスピリン感受性を示した患者では 24.6%であった ( $p=0.006$ )。PCI 後にトロポニン I の上昇 (2.0 ng/mL 以上) を示した症例は、アスピリン抵抗性群で 65.5%、アスピリン感受性群では 38.5%であった ( $p=0.012$ )。多変量解析の結果、CK-MB 上昇の独立危険因子は、アスピリン抵抗性 (オッズ比 2.9, 95%信頼区間 1.2~6.9)、分岐部病変 (オッズ比 2.8, 95%信頼区間 1.3~6.0) の二つであったと報告されている。

心臓外科周術期へのアスピリン抵抗性の関与を指摘した報告もある<sup>12)</sup>。冠動脈バイパス術 (CABG) 95 名を対象とした試験である。患者は、CABG の 1 週間から 10 日前にアスピリン投与を中止し、術後 1 日目から再開 (100 mg) された。術後 1 日, 5 日, 10 日目に血小板機能 (アラキドン酸凝集ならびに P-セレクチンの発現を観察) が測定された。CABG 術前と比較して、術後には、アスピリンのアラキドン酸凝集、P-セレクチン発現に対する抑制効果が、有意に減弱していた。10 日目でもその回復は十分ではなかったと報告されている。この事実は、CABG においては抗血小板薬の効果が十分でないというメタ解析の結果<sup>1)</sup>を反映しており、CABG によるシクロオキシゲナーゼ (COX)-1 活性への影響によるアスピリン抵抗性によって説明できる可能性が示唆された。

### ● アスピリン抵抗性のメカニズム

しかし、上述した臨床的アウトカムとアスピリン抵抗性を検討した報告では、さまざまな測定方法を用いてアスピリン抵抗性を定義しており、いまだ普遍的な定義、評価方法が定められていない。また、アスピリン抵抗性のメカニズムについては、いまだ明らかにされていない。

アスピリン抵抗性のメカニズムについて現時点で指摘されている主要な要因を表 1 に示す<sup>13)</sup>。

遺伝子多型とアスピリン抵抗性との関係を指摘した報告がある。アスピリンは、COX-1 (prostaglandin endoperoxide G/H synthase) の Ser530 をアセチル化することにより、アラキドン酸のプロスタグランジン  $H_2$  (PGH<sub>2</sub>) への変換を阻害し、その結果、強力な血小板活性化アゴニストであるトロンボキサン A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 産生を抑制する。したがって、アスピリン抵抗性に影響を与える候補遺伝子は COX-1 となる。

COX-1 遺伝子の多型のうち、-842A>G と 50C>T (P17L 変異) は連鎖不平衡しており、このヘテロ接合体者の血小板は、アスピリンによるアラキドン酸から PGH<sub>2</sub> 生成の抑制率が高かったとの報告がある<sup>14)</sup>。この多型のアレル頻度は欧米人 38 人では 11%であった。次いでアイルランドから、アスピリン服用者 144 名を対象に行った研究が報告された<sup>15)</sup>。この研究では、アラキドン酸による血小板凝集能が 20% 以上残存している人は、-842A>G ヘテロ体に多いと報告されている。アイルランドでの G アレル頻度は 6%であった。-842A>G と P17L で構成されるハプロタイプがアスピリン抵抗性にどの程度寄与するかを明らかにする大規模研究の結果がまたれる。

アスピリンの投与量について、副作用やアスピリンジレンマの観点からできるだけ低用量が望ましいということになり、最近では 100 mg 前後の投与量が推奨されている。EBM の観点からみても、前述のメタ解析<sup>1)</sup>で 75~150 mg のアスピリンがもっとも効果的であることが示されている。しかしアスピリン抵抗性の存在が問題になるにつれて、投与量についても再考の余地があることが指摘されている。アスピリンを服用するとごく少量から COX 阻害作用が出現することが指摘されているが、用量依存性についての検討もなされている。Lee ら<sup>16)</sup>は VerifyNow Aspirin という測定計を用いて血小板機能の評価を行い、アスピリン投与量と血小板機能を調べたところ、80~100 mg の投与量ではアスピリン抵抗性を示す症例が 30%程度存在し

表 1 アスピリン抵抗性のメカニズム

1. アスピリンのバイオアベイラビリティ
  - ・服薬不全
  - ・アスピリン量の不足
  - ・サリチル酸の蓄積によるアスピリンの COX-1 結合部位への結合の妨害
  - ・非ステロイド性抗炎症薬の同時服用によるアスピリンの効果の妨害
  - ・プロトンポンプ阻害薬によるアスピリンのバイオアベイラビリティの減少
2. 血小板機能
  - ・血小板の代謝によるアスピリンにさらされていない新しい血小板の血中への出現
  - ・新しく形成された血小板中の COX-2 の発現量の違い
  - ・ADP とコラーゲンへの血小板感受性の増強
3. 遺伝子多型
  - ・血小板コラーゲン受容体の遺伝子多型
  - ・COX-1, COX-2, TXA<sub>2</sub>合成酵素, アラキドン酸代謝酵素の遺伝子多型
  - ・血小板フィブリノーゲン受容体 GPIIb/IIIa 遺伝子多型
  - ・低用量アスピリンによる FXIII 活性化の阻害の差異につながる FXIII Val34Leu 遺伝子多型
4. 他の血球細胞や細胞由来産物と血小板の相互作用
  - ・赤血球による血小板活性化の不十分な阻害
  - ・アスピリン処理された血小板と血管細胞の間にかかるアラキドン酸代謝の細胞間の移動
  - ・単球-マクロファージ由来 TXA<sub>2</sub>
  - ・血小板 TXA<sub>2</sub> の制御因子として, COX-1/COX-2 が生成する血管内皮細胞から放出される PGI<sub>2</sub>, もしくは血管内皮からの tPA の放出
5. 他の因子
  - ・過度の運動や心理的ストレスによるノルエピネフリン量の増加
  - ・喫煙
  - ・酸化ストレスとアラキドン酸非酵素的な過酸化によって生成する活性をもつ 8-iso-PGF<sub>2α</sub> の生成
  - ・アスピリンとアセチルコリンによって生じる一酸化窒素 (NO) の抗血小板作用と血管拡張作用の相互作用

文献 13 から引用

たが、150 mg では 17%，300 mg では 0% と用量依存性にアスピリン抵抗性を示す症例が少なくなっていることを報告している。この報告は断面調査であり、用量依存性に個人差があるのかどうかを調べる必要があるが、アスピリン抵抗性の原因を考えるうえで興味深い報告である。

#### ● アスピリン抵抗性は本当に存在する？

しかしながら、アスピリン抵抗性に関して、その存在を疑う報告もある<sup>7)</sup>。その大きな理由として、*in vivo* における血小板機能を反映する *in vitro* もしくは *ex vivo* 血小板機能測定系はいまだ存在しないため、普遍的に認められた診断上のカットオフ値が存在しない。すなわち、アスピリン抵抗性の診断基準が確立できていない

ことが指摘されている。また、アスピリンに限らず、どんな薬剤でもすべての患者に有効であるわけではない。したがって、アスピリン抵抗性と定義せずに“treatment failure”（治療不成功）とすべきで、特別な疾患として分類する必要はないと指摘している。さらに、アスピリン服薬のコンプライアンスを確認する必要があること、また、血栓塞栓症は血小板機能のみに依存するのではなく、さまざまな要因に依存すること、アスピリンは血小板凝集に関わる刺激伝達系のたった一つの経路を抑えるにすぎないことなどの理由で、アスピリンに過大な期待をもつこと自体が誤りであるとしている。したがって、現時点で血小板機能を測定して、その結果をもってアスピリン治療に介入することを臨床現場で行うべきではないと強調している。