

**厚生労働科学研究費補助金**

**循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業**

**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**

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 宮田敏行

国立循環器病センター研究所

平成19(2007)年3月

## 目次

## I. 総括研究報告書

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	宮田敏行	1
--	------	---

資料	1. 各施設の倫理委員会での承認通知書	19
	2. プロトコール Ver. 1.42	39
	3. 中止報告書 (ver. 2.0)	53
	4. 症例報告書 (1) 同意取得時・1ヶ月後 (ver. 2.0)	54
	5. 症例報告書 (2) 6ヶ月後・1年後 (ver. 2.0)	62
	6. 症例報告書 (3) 1年6ヶ月後・2年後 (ver. 2.0)	71
	7. 検体準備マニュアル	80
	8. 症例報告書記入マニュアル	88
	9. Q&A (第4版)	105

## II. 分担研究報告書

1. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究 The Study on Profile and Genetic factors of Aspirin Resistance (ProGEAR study)	宮田茂樹	115
2. 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	峰松一夫	122
3. 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	北風政史	125
4. 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	鎌倉史郎	128
5. Laboratory aspirin resistance の定義に関する研究	長束一行	131
6. 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	川村 淳	134
7. ProGEAR study 研究データマネージメントに関する研究	嘉田晃子	137
8. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	内山真一郎	139
9. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	長尾毅彦	148
10. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	細見直永	151
11. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	山脇健盛	154
12. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	木村和美	157

13. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	齋藤こずえ	160
14. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	中根 博	163
15. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	中川原譲二	166
16. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	後藤信哉	169
17. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	一色高明	173
18. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	北川一夫	176
19. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	入江克実	180
20. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	古井英介	183
21. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	荻尾七臣	186
22. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	和田英夫	191
23. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	長田 乾	195
24. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	小川久雄	198
25. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	田中啓治	201
26. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	服部 晃	204
27. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	齋藤能彦	207
28. アスピリンレジスタンスの実態に関する研究	片山泰朗	210
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		213
IV. 研究成果の刊行物・別刷り		215

厚生労働科学研究費補助金

# I. 総括研究報告書

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

## 総括研究報告書

主任研究者 宮田敏行 国立循環器病センター研究所病因部 部長

### 研究要旨

アスピリンは心血管疾患の2次予防に対して広く用いられている。最近、アスピリンの効果には個人差があり、血小板機能抑制が十分でない患者をアスピリンレジスタンスと定義し、この患者群で血栓塞栓症の再発が高率に認められる、との報告が増加している。私達は、日本人におけるアスピリンレジスタンスの発症頻度、寄与因子を明らかにするとともに、臨床予後を予測する評価系の確立を目指し、多施設共同前向き観察研究「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)**」を行うこととした。参加施設は、日本全国の20施設である。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2次予防としてアスピリンの投与を受けている長期患者である。登録期間は1年間、観察期間は登録後2年間とした。サンプルサイズは、文献等の調査をもとに1,000例と設定した。主要評価項目は、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、血清トロンボキサンB2量、尿11-デヒドロトロンボキサンB2量を測定し、観察期間中のイベント発症との関連を調べることにした。アスピリンの服用を客観的に評価するため、血中サリチル酸を測定することとした。国立循環器病センターでは、ずり応力下血小板血栓形成能を評価項目に含めた。患者登録は、情報保護に注意を払ったウェブで行うこととし、登録システムの構築を行った。ProGEAR研究のプロトコールは、国立循環器病センターならびに本研究参加施設の倫理委員会で承認を受けた。米国 [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)へ臨床試験事前登録を行った。日本循環器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。平成19年2月現在で、271例の登録が完了した。コラーゲンとアラキドン酸による血小板凝集能、血清トロンボキサンB2量、尿11-デヒドロトロンボキサンB2量の測定も順調に進んでいる。

## 分担研究者

宮田 茂樹	国立循環器病センター	医長
峰松 一夫	国立循環器病センター	部長
北風 政史	国立循環器病センター	部長
鎌倉 史郎	国立循環器病センター	部長
長東 一行	国立循環器病センター	医長
川村 淳	国立循環器病センター	医長
嘉田 晃子	国立循環器病センター研究所	室員
内山 真一郎	東京女子医科大学	教授
長尾 毅彦	財団法人東京都保健医療公社荏原病院	医長
細見 直永	香川大学医学部	助手
山脇 健盛	名古屋市立大学大学院医学研究科	助教授
木村 和美	川崎医科大学	教授
斉藤 こずえ	奈良県立医科大学	助手
中根 博	国立病院機構福岡東医療センター	センター長
中川原 譲二	中村記念病院	部長
後藤 信哉	東海大学医学部	教授
一色 高明	帝京大学医学部	教授
北川 一夫	大阪大学医学部付属病院	助手
入江 克実	国立病院機構嬉野医療センター	部長
古井 英介	財団法人広南会広南病院	医長
荻尾 七臣	自治医科大学	教授
和田 英夫	三重大学大学院医学系研究科	教授
長田 乾	秋田県立脳血管研究センター	部長
小川 久雄	熊本大学大学院	教授
田中 啓治	日本医科大学付属病院	教授
服部 晃	佐渡総合病院	病院長
斎藤 能彦	奈良県立医科大学	教授
片山 泰朗	日本医科大学付属病院	教授

### A. 研究目的

血栓性疾患患者に対して、抗血小板療法が広く行われている。抗血小板療法は、動脈内血栓の1次および2次予防とし

て用いられ、比較的長期間にわたる場合が多い。これらの抗血小板薬は、いずれもその標的となる蛋白質の性質が明らか

にされており、薬剤の作用メカニズムもよく研究されている。それにもかかわらず、血栓の再発を防ぐことができない場合が観察されており、テーラーメイド医療が待ち望まれている。

本研究の目的は、安価で臨床で広く使用される抗血小板薬・アスピリンを対象に、個々の患者に適した投与量を求めるための評価方法の標準化を目指し、有効性を担保しつつ副作用の軽減につながるテーラーメイド医療の実現化を追求するものである。

具体的には、アスピリンを服薬しているにもかかわらず血小板凝集能の抑制が不十分なため、心血管疾患のイベントの再発リスクが高いといわれるアスピリンレジスタンスの実態を解明し、いかなる検査法がアスピリンレジスタンスとして最適であるかを検討する。また、2次予防におけるアスピリンレジスタンスのリスクを評価する。

## B. 研究方法

アスピリンレジスタンスの実態解明、検査法の確立、リスク評価を行うため、多施設共同前向きコホート研究「アスピリンレジスタンスの実態に関する研究、The Study on Profile and Genetic factors of Aspirin Resistance (ProGEAR study)」を行う。サンプルサイズは、文献等の調査をもとに1,000例と設定した。研究遂行のため、多施設共通の研究プロトコルを作成し、各施設の倫理委員会で計画の承認を得た後、患者の登録を進めた。研究の進捗管理やデータ管理に関しては、分担研究報告書「ProGEAR study 研究

データマネジメントに関する研究(嘉田晃子)」の項に述べた。

(倫理面への配慮)全対象者より書面にてインフォームドコンセントを取得し症例登録を行う。本研究のプロトコルは、参加施設の倫理委員会にて承認をいただく。

## C. 研究結果

日本人におけるアスピリンレジスタンスの実態を解明し、有効な検査法の確立とリスク評価を目指して、21施設からなる多施設共同前向きコホート研究を立ち上げた。

2年目にあたる平成18年度の結果を下記に述べる。

### 1. 各施設の倫理委員会による研究計画の承認

本ProGEAR研究は21施設で行う多施設共同観察研究である。本研究の共通プロトコルは、2回の班会議で議論し、14回の改訂を経て完成した。共通研究プロトコルを添付した。倫理的観点および科学的観点の妥当性の評価のため、各施設の倫理委員会に本研究計画を提出し審議いただき、承認を得た。倫理委員会の承認書を添付した。

### 21施設名

東京女子医科大学、都立荏原病院、香川大学医学部、名古屋市立大学大学院、川崎医科大学、奈良県立医科大学、国立病院機構福岡東医療センター、中村記念病院、東海大学医学部、帝京大学医学部、大阪大学医学部、国立病院機構嬉野医療センター、財団法人広南会

広南病院、自治医科大学、三重大学医学部、秋田県立脳血管研究センター、熊本大学大学院、日本医科大学、佐渡総合病院、北海道脳外科記念病院、国立循環器病センター

## 2. ProGEAR研究での測定項目

登録時と登録6ヶ月後にコラーゲン(2濃度)とアラキドン酸(2濃度)による血小板凝集能を各施設にて測定する。登録時に血清トロンボキサンB2量と尿中11-デヒドロトロンボキサンB2量を検査会社にて測定する。これらの測定の一部の結果に関しては、分担研究報告書「Laboratory aspirin resistance の定義に関する研究(長束一行)」の項で述べた。国立循環器病センターでは、ずり応力下血小板血栓形成能を評価項目に含めた。この結果の一部に関しては、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(宮田茂樹)」の項で述べた。これらの値と観察期間中のイベント発症との関連を調べる。アスピリンの服用を客観的に評価するため、血中サリチル酸を測定する。これは、国立循環器病センターに集めて測定する。

本研究の対象患者は、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2次予防としてアスピリンの投与を受けている長期患者で、服用開始後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り同意

を得られた患者を対象とした。1年間の登録期間、登録後2年間の観察期間とした。サンプルサイズは、文献等の調査をもとにした生物統計家の計算により1,000例と設定した。主要評価項目は、脳梗塞、TIA、心筋梗塞、不安定狭心症、血行再建術、その他血栓栓塞症の発症、心血管疾患による死亡の複合エンドポイントとした。

## 3. 患者の登録システムの開発と構築、運用

ProGEAR研究は多施設共同前向きコホート研究である。全国21施設からの患者の登録は、インターネットを介して行っている。

## 4. ProGEAR研究への患者の登録

本研究の患者登録目標数は、1,000例である。国立循環器病センターは350例を登録する。この登録数が達成可能かどうかを調べるため、国立循環器病センターCCUに入院した急性心筋梗塞患者、および不安定狭心症患者を対象に、ProGEAR研究の登録基準を満たす患者数を調べたところ、目標とする症例数の登録は十分可能であると判定した。運営委員会のメンバーが、秋田県立脳血管研究センター、中村記念病院、熊本大学、大阪大学、福岡東医療センター、三重大学で、研究の説明会を開催し、症例登録の進め方を説明した。日本医科大学では、血小板凝集能の標準化の打ち合わせを行った。

患者登録は、平成18年2月から始まり、平成19年2月までに14施設から271例の



登録が完了した。

#### D. 考察

心血管疾患の2次予防としてアスピリンを服薬している患者を対象に、アスピリンレジスタンスの発症頻度や寄与因子、遺伝子背景を明らかにするため、日本全国の21施設から構成される多施設共同前向き観察研究、「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、患者の登録を進めた。

アスピリン効果のモニタリングの試みは2002年ごろから行われ、アスピリン効果は個人差があり、血小板機能抑制が十分でない患者群をアスピリンレジスタンスと定義し、この患者群で血栓塞栓症の再発が高率に認められるとの報告が増加している。2004年には、New York Times誌に、「アスピリンを服用していても、心血管系疾患を予防できないのか？」との記事が掲載された。2006年には、Wall Street Journal誌に、物議をかもす記事が掲載された。ここには、2002年のCirculation誌の著者自身が、論文の結論を否定するコメントを発表し、2003年のJ. Am. Coll. Cardiol. 誌の著者は、発表したデータは別の統計手法を用いると有意差を示さないことを明らかにした。このように、幾つかのアスピリンレジスタンス研究の科学的データに疑惑が持たれることとなった。その背景には、これらの論文の研究者がライバル会社から研究資金の提供を受けていることが指摘されている。アスピリンレジスタンスをPubMedで検索すると、2000年以降文献数が増加しており、2006年は

60報にのぼった。このように、アスピリンレジスタンスは血栓塞栓症の再発との関連で大変注目されている。また、P2Y<sub>12</sub>のアンタゴニストであるクロピドグレルのレジスタンスの研究論文数も増加しており、注目されている。このように、アスピリンレジスタンスの大規模前向き臨床研究は世界的に待たれている。そういった研究は、1)大規模で行う、2)公的な資金で進める、3)複数の評価系を用いる、4)complianceを客観的に評価する、ことが重要であり、私達のProGEAR研究は、これらの全ての点を含めて進めている研究であり、その成果の社会的波及効果は大きいと考える。

#### E. 結論

心血管疾患の2次予防としてのアスピリン服薬における「アスピリンレジスタンス」の実態解明、検査法の確立、リスク評価を目的に、多施設共同前向きコホート研究を立ち上げ、順調に患者登録を進めている。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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。治療学。2006，40：294-298.
2. Banno F, Kokame K, Okuda T, Honda S, Miyata S, Kato H, Tomiyama Y, and Miyata T:

- Complete deficiency in ADAMTS13 is prothrombotic, but it alone is not sufficient to cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2006, 107: 3161-3166.
3. Kawano H, Toyoda K, Kuwashiro T, Takada T, Yamamoto H, Miyata S, Okamoto A, Nakajima H, and Minematsu K: Thrombus formation during cerebrovascular catheterization in heparin-induced thrombocytopenia. *Neurology*. 2006, 67: 361- 362.
  4. 鎌倉史郎: Brugada 症候群の予後と治療. *心臓* 39:16-20, 2007
  5. Otomo K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Shimizu W, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Unique electrophysiologic characteristics of atrioventricular nodal reentrant tachycardia with different ventriculoatrial block patterns: effects of slow pathway ablation and insights into the location of the reentrant circuit. *Heart Rhythm*. 2006, 3(5): 544-554.
  6. Satomi K, Kurita T, Suyama K, Noda T, Okamura H, Otomo K, Shimizu W, Aihara N, Kamakura S: Catheter ablation of stable and unstable ventricular tachycardias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Catheter ablation of stable and unstable ventricular tachycardias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006, 17(5): 469-476.
  7. Kimura R, Kokubo Y, Miyashita K, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Sakata T, Nagura J, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Sato K, Tomoike H, Miyata T: Polymorphisms in vitamin K-dependent gamma-carboxylation-related genes influence interindividual variability in plasma protein C and protein S activities in the general population. *Int J Hematol*. 2006, 84(5): 387-397.
  8. Kimura R, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Tomoike H, Miyata T: Genotypes of vitamin K epoxide reductase, gamma-glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients. *Thromb Res*. 2006, Epub.
  9. Nagakane Y, Miyashita K, Nagatsuka K, Yamawaki T, Naritomi H: Primary intracerebral hemorrhage during asleep period. *Am J Hypertens*. 2006, 19(4): 403-406.

10. Sato M, Suzuki A, Nagata K, Uchiyama S: Increased von Willebrand factor in acute stroke patients with atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2006, 1-7.
11. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, Ogawa S, Maruyama Y, Yokota Y, Fukuyama T, Doi Y, Mochizuki S, Izumi T, Takekoshi N, Yoshida K, Hiramori K, Origasa H, Uchiyama S, Matsumoto M, Yamaguchi T, Hori M. Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial Group. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006, 37: 447-451.
12. Uchiyama S, Nakamura T, Yamazaki M, Kimura Y, Iwata M. New modalities and aspects of antiplatelet therapy for stroke prevention. *Cerebrovasc Dis.* 2006, 21(Suppl 1): 7-16.
13. Uchiyama S. New modalities for the treatment of acute cardioembolic stroke. *Int Med.* 2006, 45: 493-494.
14. Inoue T, Kobayashi M, Uetsuka Y, Uchiyama S. Pharmacoeconomic analysis of cilostazol for the secondary prevention of cerebral infarction. *Circ J.* 2006, 70: 453-458.
15. Tei H, Uchiyama S, Usui T. Predictors of good prognosis in total anterior circulation infarction within 6 h after onset under conventional therapy. *Acta Neurol Scand.* 2006, 113: 301-306.
16. 宮崎一秀, 内山真一郎: 脳. ケースレポート 動脈硬化診療マニュアル 齊藤 康, 山田信博編 南江堂 東京 2006, pp218-224.
17. 内山真一郎, 赫 洋美, 宮崎一秀, 堤 由紀子, 橋本しをり, 岩田 誠: 抗リン脂質抗体症候群. 特集 Cryptogenic stroke (潜因性脳卒中). *脳と神経* 2006, 58: 953-960.
18. 内藤博昭, 油谷親夫, 橋本弘行, 内山真一郎, 水野杏一, 栗林幸夫, 椎名 毅, 中谷 敏, 玉木長良, 福地一樹: 不安定プラークの画像診断. *循環器研究の進歩* 2006, 11: 9-16.
19. 内山真一郎: メタボリックシンドローム. 特集 高齢者の脳卒中予防 *Geriatric Medicine* (老年医学). 2006. 11: 1415-1421.
20. 内山真一郎, 折笠秀樹, 後藤信哉, 島田和幸, 池田康夫, J-TRACE 研究会: 脳血管疾患・心疾患に伴う血管イベント発症に関する全国実態調査 (J-TRACE). *脳卒中* 2006, 28: 535-537.
21. 松本昌泰, 内山真一郎, 島田和幸,

- 池田康夫, REACH Registry 国内学術委員会:アテローム血栓症のイベントリスクに関する国際観察研究—REACH Registry—. **脳卒中** 2006, 28: 538.
22. 内山真一郎:アスピリン. インターベンション時代の脳卒中学(改定第2版)上—超急性期から再発予防まで—. **日本臨床増刊号7**(通巻901号) 2006, 562-567.
23. 山崎昌子, 内山真一郎:アテローム硬化・血栓形成の分子機構. インターベンション時代の脳卒中学(改定第2版)上—超急性期から再発予防まで—. **日本臨床増刊号7**(通巻901号) 2006, 91-96.
24. 山崎昌子, 内山真一郎:凝血学的異常. 特集 インターベンション時代の脳卒中学 超急性期から再発予防まで. **日本臨床** 2006, 64: 204-208.
25. 赫 洋美, 内山真一郎:凝血学的指標と脳梗塞の臨床. インターベンション時代の脳卒中学(改定第2版)下—超急性期から再発予防まで上—超急性期から再発予防まで—. **日本臨床増刊号8**(通巻903号) 2006, 29-32.
26. 内山真一郎:抗血小板療法. インターベンション時代の脳卒中学(改定第2版)下—超急性期から再発予防まで上—超急性期から再発予防まで—. **日本臨床増刊号8**(通巻903号) 2006, 75-80.
27. 内山真一郎:抗血小板療法による心・脳血管障害の予防. 特集 高齢者における薬物介入試験. **Geriatric Meidicine**(老年医学). 2006. 44: 1691-1696.
28. 内山真一郎:血栓溶解療法の有効性と安全性. 特集 虚血性脳卒中の血栓溶解療法. **Vascular Lab**. 2006, 3: 28-34.
29. 内山真一郎:脳梗塞. 特集 脳卒中フロントライン 2006. **診断と治療** 2006, 94:1029-1034.
30. 内山真一郎:抗血栓療法. 動脈硬化危険因子の治療の実際とEBM. **循環器科** 2006, 573-582.
31. 飯嶋 睦, 内山真一郎, 脳梗塞を併発した片頭痛7症例の臨床的検討. **脳卒中** 2006, 28: 385-390.
32. 内山真一郎:わが国で開発されたシロスタゾールの特徴. 特集 抗血小板療法—アテローム血栓症をいかに予防、治療するか?—. **Heart View** 2006, 10: 1382-1387.
33. 内山真一郎, 桑島 巖: HOT (Hypertension Optimal Treatment). ランダム化臨床試験を読み解く—高血圧・冠動脈疾患領域—. 猿田亮男, 植田真一郎編 **メディカルトリビューン** 東京 2006, pp102-103.
34. 赫 洋美, 内山真一郎:抗凝固薬と抗血小板薬の使い分け. 特集 心房細動—治療の標準化を目指して—. **Current Therapy** 2006. 24:878-881.

35. 内山真一郎:脳血管障害. **臨床神経学・高次脳機能障害学** 岩田誠, 鹿島春雄編 医学書院 東京 2006, pp80-84.
36. 内山真一郎:抗血小板薬臨床試験のメタアナリシス. **抗血小板薬の新しい使い方** 内山真一郎, 堀 正二編, 医薬ジャーナル社 大阪 2006, pp47-67.
37. 山崎昌子, 内山真一郎:血小板機能検査による薬効評価. **抗血小板薬の新しい使い方** 内山真一郎, 堀 正二編, 医薬ジャーナル社 大阪 2006, pp68-81.
38. 内山真一郎:クロピドグレル. 話題の新薬. **Cardiac Practice** 2006, 17: 429-431.
39. 内山真一郎:脳卒中の一次・二次予防について. 第3回先進医薬フォーラム—時間軸からみた脳血管傷害の予防と治療—. **血栓止血誌** 2006, 17:479-484.
40. 赫 洋美, 内山真一郎:血液凝固異常の管理(DICを含む). **神経救急・集中治療ハンドブック** 篠原幸人監 医学書院 東京 2006, pp347-353.
41. 内山真一郎:抗血小板薬. **ファーマナビゲーター脳卒中編** 井林雪郎編 東京 2006, pp186-192.
42. 内山真一郎:脳卒中の一次予防—ガイドライン改定に向けて—. **別冊・医学の歩み** 篠原幸人編 医歯薬出版 2006, pp69-76.
43. 内山真一郎:脳梗塞. 糖尿病における主な動脈硬化性疾患 病態, 診断, 治療, 管理. 特集 糖尿病マクロアングリオパシー 診断・予防・治療の最新動向. **日本臨床** 2006, 64: 2039-2044.
44. 内山真一郎:話題のくすり クロピドグレル. **日本病院薬剤師会雑誌** 2006, 42: 1345-1349.
45. 山崎昌子, 内山真一郎:知っておきたい血管医学用語 CD40L. **Vasc Med.** 2006, 2: 369-373.
46. 内山真一郎:マルチプルリスクファクターと抗血栓療法 脳血管イベント抑制とマルチプルリスクマネジメント. **脳と循環** 2006, 11: 217-223.
47. 山崎昌子, 内山真一郎:疾患と検査値の推移 脳梗塞に対する抗血小板療法の血小板凝集能検査によるモニター. **検査と技術** 2006, 34: 965-971.
48. 内山真一郎:脳卒中予防の最近の動向. **日本臨床内科医会会誌** 2006, 21: 211-224.
49. 内山真一郎:アテローム血栓症の抗血小板療法. 特集 アテローム血栓症の病態と治療. **Vasc Lab.** 2006, 3:319-326.
50. 内山真一郎:脳ドックの役割と実際. 特集 脳卒中予防の強化とその最前線 臨床医に求められるもの. **Prog in Med** . 2006, 26: 1227-1232.

51. 内山真一郎:心原性脳血栓症における急性期抗凝固療法の意義とその臨床効果. 心房細動と脳血栓症. 特集 循環器疾患と抗凝固療法 最近の話題. **最新医学** 2006, 61:1621-1625.
52. 内山真一郎:脳卒中の慢性期治療 脳梗塞. 脳卒中フロントライン 2006. **診断と治療** 94: 1029-1034.
53. 内山真一郎, 堤由紀子:診断と治療の実際 血栓症と脳血管障害. 特集 血栓症のすべて. **総合臨床** 2006, 55: 1872-1881.
54. 内山真一郎:心原性脳塞栓症. **からだの科学** 2006, 248: 12-17.
55. 内山真一郎:血小板血栓とフィブリン血栓 その基礎と臨床. 特集 t-PA 時代の脳梗塞治療(解説/特集/抄録あり)**成人病と生活習慣病** 2006, 36: 488-494.
56. 朴玉順, 山崎昌子, 内山真一郎, 岩田誠:アスピリン内服中の脳血管障害患者における脳血管障害の危険因子および頸動脈病変の血小板凝集能に及ぼす影響. **東女医誌** 2006, 76: 122-127.
57. 内山真一郎:糖尿病と脳血管障害. シリーズ「糖尿病の治療」. **東女医誌** 2006, 76:103-108.
58. 内山真一郎:ワルファリンにかわる抗凝固薬の展望. 特集 心房細動. **血栓と循環** 2006, 14:62-65.
59. 内山真一郎:脳梗塞の予防と治療. 特集 内科学の展望 高齢化時代の内科学. **日内会誌** 2006, 95: 420-425.
60. 内山真一郎:大規模臨床試験で示されたアスピリンの有用性 虚血性脳血管障害の予防,治療のエビデンス. 特集 アスピリン 改めて注目される古くて新しい薬. **治療学** 2006, 40: 255-259.
61. 内山真一郎:血栓症予防のガイドライン 脳卒中予防のための抗血栓療法. **東京都医師会雑誌** 2006, 59: 210-230.
62. 内山真一郎:t-PA 以後の血栓溶解薬開発状況. 特集 t-PA が開く新たな脳梗塞急性期治療の地平. **Mebio**. 2006, 23: 52-57.
63. 内山真一郎:メタボリックシンドロームのポリピル戦略. 特集 メタボリックシンドロームと脳卒中. **分子脳血管病** 2006, 5: 61-66.
64. 内山真一郎:抗血小板薬と抗凝固薬の使い方と日常生活指導. 特集 血栓症 血管障害に対応する医療. **成人病と生活習慣病** 2006, 36: 215-219.
65. 長尾毅彦, 片山泰朗, 横地正之. 心原性脳塞栓症の一次. 二次予防. **脳卒中** 27; 536-540, 2006.
66. 長尾毅彦, 片山泰朗. 急性期脳梗塞治療. **内科** 67; 1252-1253, 2006.
67. 長尾毅彦, 片山泰朗. 慢性期脳梗

- 塞治療. *内科* 67; 1254-1255, 2006.
68. 長尾毅彦, 土居 浩. 脳内出血. *内科* 67; 1256-1257, 2006.
69. 卜部貴夫, 豊田一則, 木村和美, 長尾毅彦. 脳梗塞超急性期治療の最前線 - t-PA による血栓溶解療法の時代を迎えて- *内科* 97; 879-890, 2006.
70. 長尾毅彦, 片山泰朗, 横地正之. 急性期および慢性期における抗凝固薬の有用性と今後の展望 *循環器科* 59; 2006: 63-66
71. 長尾毅彦. 神経内科領域(脳血管障害)の止血系検査. *Medical Technology* 35; 2007, 140-145.
72. 長尾毅彦, 橋本洋一郎. Stroke Unit における治療の実際. *脳梗塞急性期医療の最前線*(橋本洋一郎)p17-23. Medical Tribune 社. 2006年7月
73. 長尾毅彦, 片山泰朗, 横地正之. 進行性脳梗塞にヘパリン治療は有効か. *EBM 神経疾患の治療* 2007-2008(岡本幸市, 棚橋紀夫, 水澤英洋編)p7-9. 中外医学社. 2007年1月.
74. Hosomi N, Ohyama H, Ichihara S-I, Takahashi T, Naya T, Kohno M: Relation of Postischemic Delayed Hypoperfusion and Cerebral Edema following Transient Forebrain Ischemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2007, in press.
75. Hosomi N, Naya T, Kohno M, Kobayashi S, Koziol JA, and JSSRS Group: Efficacy of anti-coagulant treatment with argatroban on cardioembolic stroke. *J Neurol.* 2007, in press.
76. Naya T, Hosomi N, Ohyama H, Ichihara SI, Ban CR, Takahashi T, Taminato T, Feng A, Kohno M, and Koziol JA: Smoking, fasting serum insulin, and obesity are the predictor of carotid atherosclerosis in relatively young subjects. *Angiology.* 2007, in press.
77. Rahman M, Nishiyama A, Guo P, Nagai Y, Zhang GX, Fujisawa Y, Fan YY, Kimura S, Hosomi N, Omori K, Abe Y, and Kohno M: Effects of adrenomedullin on cardiac oxidative stress and collagen accumulation in aldosterone-dependent malignant hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006, 318: 1323-1329.
78. Fan YY, Baba R, Nagai Y, Miyatake A, Hosomi N, Kimura S, Sun GP, Kohno M, Fujita M, Abe Y, and Nishiyama A: Augmentation of intrarenal angiotensin II levels in uninephrectomized aldosterone/salt-treated hypertensive rats; renoprotective effects of an ultrahigh dose of olmesartan. *Hypertens Res.* 2006, 29: 169-178.

79. Oomura M, Yamawaki T, Naritomi H, Terai T, and Shigeno K: Polyarteritis nodosa in association with subarachnoid hemorrhage. *Intern Med* 2006, 45: 655-658.
80. Nagakane Y, Miyashita K, Nagatsuka K, Yamawaki T, and Naritomi H: Primary intracerebral hemorrhage during asleep period. *Am J Hypertens* 2006, 19: 403-406.
81. 山脇健盛: t-PA時代のブレインアタック診療. *Medicina* 2006, 43: 188-190.
82. 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.
83. 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.
84. 山脇健盛: 脳卒中臨床病型分類の意義と有用性. *診断と治療* 2006, 94: 922-927.
85. 山脇健盛: Isaacs症候群の臨床. *神経内科* 2006, 64: 346-354.
86. 服部学, 山脇健盛: 悪性腫瘍領域からみた脳卒中. *分子脳血管病* 2006, 5: 468-472.
87. 山田健太郎, 山脇健盛: TIAの成因・発生機序. *インターベンション時代の脳卒中学 下巻—超急性期から再発予防まで—*. 日本臨床社. 東京, 2006, 284-288.
88. 吉田 純, 寺田友昭, 鈴木善男, 山脇健盛, 宮地 茂: 脳梗塞における外科的治療の現状と展望. *日経メディカル* 2006, 464: 愛知版 1-4.
89. 大喜多賢治, 山脇健盛: 一過性脳虚血発作. *Medicina* 2006, 43(増刊): 229-231.
90. 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 of European Neurology* 2006, 13(9): e2-3.
91. Iguchi Y, Kimura K, Wada K, Ueno Y, Inoue T, Matsumoto N, Sunada Y. Dysarthria-clumsy hand syndrome originating in the corona radiata. *Eur J Neurol*. 2006, 13(8) e6.
92. 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* 2006, 113: 36-39.
93. Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Ueno Y, Inoue T: Ischemic stroke with malignancy may be frequently caused by paradoxical embolism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006, 77(12): 1336-1339.
94. Iguchi Y, Wada K, Shibazaki K,



- Inoue T, Ueno Y, Yamashita S, Kimura K. First impression at stroke onset plays an important role in early hospital arrival. *Intern Med.* 2006, 45(7): 447-451.
95. Iguchi Y, Kimura K, Shibazaki K, Iwanaga T, Ueno Y, Inoue T. Transcranial Doppler and carotid duplex ultrasonography findings in bow hunter's syndrome. *J Neuroimaging.* 2006, 16(3): 278-280.
96. Iguchi Y, Kimura K, Inoue T, Wada K, Ueno Y, Sunada Y. Diffusion-weighted MR images in patient with neuropsychiatric lupus: A case report. *JCN.* 2006, 14(3): 273-275.
97. Nakane H, Sugimori H, Wakugawa Y, Hayashi R, Ibayashi S, and Iida M: A case of hearing loss and quadriplegia after a pontine hemorrhage. *J Neurol Sci* 2006, 241: 91-94.
98. 中根博、古賀政利、湧川葉子、横山葉子、岡田靖、井林雪郎: 急性期脳梗塞患者の血圧変動に関する検討。 *The Mt. Fuji Workshop on CVD.* 2006, 24: 108-112.
99. 古賀政利、中根博、湧川葉子、横山葉子、長尾哲彦、井林雪郎: 院内発症急性期脳卒中はいかに対処されているか—超急性期治療導入時の課題—。 *脳卒中* 28: 426-430.
100. 中川原譲二: 脳卒中の診断に必要な画像診断(脳、血管) 山口武典、岡田靖 *よくわかる脳卒中のすべて* 永井書店 大阪 2006. 53-66.
101. 中川原譲二: SPECT・PET 日本リハビリテーション病院・施設協会 *脳卒中急性期治療とリハビリテーション* 南江堂 東京 2006. 81-84.
102. 中川原譲二: アルテプラゼ(遺伝子組換え) クリニカル *プラクティス* 2006. 25: 146-147.
103. 中川原譲二: 脳梗塞に対するt-PA 静注法と局所動注法 *成人病と生活習慣病* 2006. 36: 557-562.
104. 中川原譲二: t-PA について *Current insights in Neurological Science* 2006, 14: 2-4.
105. Kojima H, Moroi M, Jung SM, Goto S, Tamura N, Kozuma Y, Suzukawa K, and Nagasawa T: Characterization of a patient with glycoprotein (GP) VI deficiency possessing neither anti-GPVI autoantibody nor genetic aberration. *J Thromb Haemost.* 2006, 4: 2433-2442.
106. Touze E, Mas JL, Rother J, Goto S, Hirsch AT, Ikeda Y, Liao CS, Magnus Ohman E, Richard AJ, Wilson PW, Gabriel Steg P, and Bhatt DL: For the REACH Investigators. Impact of Carotid Endarterectomy on Medical Secondary Prevention After a

- Stroke or a Transient Ischemic Attack. Results from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Stroke* 2006, 37: 2880-2885.
107. Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liau CS, Mas JL, Richard AJ, Rother J, and Wilson PW: REACH Registry Investigators. The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events—study design. *Am Heart J.* 2006, 151: 786.e1-10.
108. Yoshida M; Goto S, Aikawa M, Oguma T, Nakajima T, Abe S, Kumagai A, Hoshiba H, Tanabe T, Handa S, and Yamamoto M. Detection of Right to Left Shunting Through a Patent Foramen Ovale in Japanese Patients with Ischemic Stroke by Transesophageal Echocardiography using a Standardized Valsalva Maneuver. *Tokai Exp Clin Med.* 2006, 30: 21-216.
109. Goto S, Tamura N, Ishida H, and 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* 2006, 47: 155-162.
110. Hoshiba Y, Hatakeyama K, Tanabe T, Asada Y, and 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 Throm Hemost.* 2006, 3: 114-120.
111. Yamashita A, Sumi T, Goto S, Hoshiba Y, Nishihira K, Kawamoto R, Hatakeyama K, Date H, Ogawa H, and Asada Y: Detection of von Willebrand factor and tissue factor in platelets-fibrin rich coronary thrombi in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2006, 97: 26-28.
112. Sakata T, and Kario K: Increased plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels caused by additional aspirin treatment *Thromb Haemost.* 2006, 95: 906-907.
113. Eguchi K, Ishikawa J, Hoshida S, Ishikawa S, Shimada K, and Kario K: Impact of blood pressure vs. glycemic factors on target organ damage in patients with type 2 diabetes mellitus *J Clin*

- Hypertens.* 2006, 8: 404-410.
114. Kario K, Ishikawa J, Pickering TG, Hoshide S, Eguchi K, Morinari M, Hoshide Y, Kuroda T, and Shimada K: Morning hypertension: The strongest independent risk factor for stroke in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2006, 29: 581-587.
115. Eguchi K, Pickering TG, Ishikawa J, Hoshide S, Komori T, Tomizawa H, Shimada K, and Kario K: Severe orthostatic hypotension with diabetic autonomic neuropathy successfully treated with a beta1-blocker: a case report. *J Hum Hypertens.* 2006, 20: 801-803.
116. Hoshide S, and Kario K: Low-density lipoprotein subfraction as a new risk factor for silent cerebral infarction in hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2006, 29: 297-298.
117. Saito I, Sato S, Nakamura M, Kokubo Y, Mannami T, Adachi H, Konishi M, Okada K, Iso H, Kario K, Ohsuzu F, Momiyama Y, and Tsushima M: A low level of C-reactive protein in Japanese adults and its association with cardiovascular risk factors: The Japan NCVC-Collaborative Inflammation Cohort (JNIC) Study. *Atherosclerosis.* 2006, 8: Epub.
118. Shimizu M, Shibasaki S, Kario K: The value of home blood pressure monitoring. *Curr Hypertens Rep.* 2006, 8: 363-367.
119. Kario K, Ishikawa J, Pickering TG, Hoshide S, Eguchi K, Morinari M, Hoshide Y, Kuroda T, and Shimada K: Morning hypertension: The strongest independent risk factor for stroke in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2006, 29: 581-587.
120. Hoshide S, Ishikawa J, Eguchi K, Ojima T, Shimada K, and Kario K: Masked nocturnal hypertension and target organ damage in hypertensives with well controlled self-measured home blood pressure. *Hypertens Res.* 2007, in press.
121. Ishikawa J, Kario K, Eguchi K, Morinari M, Hoshide S, Ishikawa S, and Shimada K: Regular alcohol drinking is a determinant of masked morning hypertension detected by home blood pressure monitoring in medicated hypertensive patients with well-controlled clinic blood pressure: The Jichi Morning Hypertension Research (J-MORE) study *Hypertens Res.* 2006, 29: 679-686.
122. Shirasaki O, Yamashita S, Kawara S,

- Tagami K, Ishikawa J, Shimada K, and Kario K: A new technique for detecting sleep apnea-related ÅgmidnightÅh surge of blood pressure. *Hypertens Res.* 2006, 29: 695-702.
123. Matsui Y, Eguchi K, Ishikawa J, Hoshide S, Shimada K, and Kario K: Subclinical arterial damage in untreated masked hypertensive subjects detected by home *Hypertension* 2006, in press.
124. Eguchi K, Tomizawa H, Ishikawa J, Hoshide S, Numao T, Fukuda T, Shimada K, and Kario K: Comparison of the effects of pioglitazone and metformin on insulin resistance and hormonal markers in patients with impaired glucose tolerance and early diabetes. *Hypertens Res.* 2007, in press.
125. Ohmori T, Mimuro J, Takano K, Madoiwa S, Kashiwakura Y, Ishiwata A., Niimura M, Mitomo K., Tabata T, Hasegawa M, Ozawa K, and Sakata Y: Efficient expression of a transgene in platelets using simian immunodeficiency virus-based vector harboring glycoprotein Ib-alpha promoter: in vivo model for platelet-targeting gene therapy. *FASEB J.* 2006, 20(9): 1522-1524.
126. Ohmori T, Yatomi Y, Nonaka T, Kobayashi Y, Madoiwa S, Mimuro J, Ozaki Y, and Sakata Y. Aspirin resistance detected with aggregometry cannot be explained by cyclooxygenase activity: involvement of other signaling pathway(s) in cardiovascular events of aspirin-treated patients. *J. Thromb. Haemost.* 2006, 4(6): 1271-1278.
127. Ono T, Mimuro J, Madoiwa S, Soejima K, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Takano K, Ohmori T, Sakata Y. Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: Its correlation to development of renal failure. *Blood* 2006, 107(2): 528-534.
128. Ishiwata A, Mimuro J, Kashiwakura Y, Niimura M, Takano K, Ohmori T, Madoiwa S, Mizukami H, Okada T, Naka H, Yoshioka A, Ozawa K, Sakata Y. Phenotype correction of hemophilia A mice with adeno-associated virus vectors carrying the B domain-deleted canine factor VIII gene. *Thromb Res.* 2006, 118(5): 627-635.
129. Sugo T, Endo H, Matsuda M, Ohmori T, Madoiwa S, Mimuro J, and Sakata Y. A classification of the fibrin network structures formed from the hereditary dysfibrinogens.