

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 105 名、不安定狭心症患者で 82 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 300 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、187 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
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

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

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 室員

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多施設共同研究の実施において、研究の質を確保するために、進捗管理やデータ管理を行った。

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には、多施設共同プロスペクティブコホート研究を適切に実施し、質の高い研究データに基づき評価する必要がある。そこで、研究の質を確保するための実施体制を整備し、進捗管理、データの管理を行う。

臨床・データマネジメントは、研究データを統一して評価できる情報にまとめることであり、研究の計画段階から最終の報告書が完成するまでの各段階でおこなわれる。本研究では、実施医療機関側で行われるローカルデータマネジメントと、全実施医療機関のデータを統合して管理していくセントラルデータマネジメントを、21の実施医療機関、データセンター、事務局が協力して進めていく。

B. 研究方法

ローカルデータマネジメントとして、研究

実施上の各プロセスが、全実施医療機関で統一した手順で行われるように情報を共有する。すなわち、各プロセスにおける手順を明確にし、必要に応じ手順書、マニュアル、Q&A集を作成、または改訂し、事務局から全実施医療機関に連絡する。セントラルデータマネジメントとして、事務局およびデータセンターが協力し、ProGEAR WEB 登録システムおよびデータ管理システムを利用して、進捗管理、データの管理を行う。各プロセスにおいて、個人情報保護、遺伝子データの取り扱いに十分留意する。

C. 研究結果

2006年8月に、症例報告書について、血清サリチル酸濃度測定の注意点、他の抗血小板薬・抗凝固薬の併用などに関する改訂を行った。同時に、中止報告書において、併用薬剤による中止を明確にし、アスピリン服薬状況を追加した。これらの変更に伴い、検体準備マニュアル、およびQ&A集を改訂した。改訂内容は、班会議や電子メールで関係者に配信する ProGEAR

study News により連絡し、注意喚起をおこなった。また、各実施医療機関からの研究実施に関する問い合わせに事務局は対応し、必要に応じ全実施医療機関へ連絡した。

ProGEAR WEB 登録は、各実施医療機関からあらかじめ申請された責任医師、担当医師、CRC、研究協力者がアクセス可能となる。各実施医療機関の倫理委員会承認後に順次ユーザーアカウントの発行を行い、2007年2月までに、17施設、71名に発行した。

事務局は、WEB登録システムにより定期的に進捗を確認し、ProGEAR study News により関係者へ症例登録状況を知らせている。2007年2月までに14施設から271例の登録があった。

一方、症例報告書は(1)同意取得時・1ヶ月後、(2)6ヵ月後・1年後、(3)1年6ヵ月後・2年後の3分冊と中止報告書にわかれており、分冊ごとに実施医療機関からデータセンターへ郵送される。データセンターでは、データ管理システムを用いて症例報告書のデータを管理している。前述の症例報告書の変更点について、従来版と改訂版の症例報告書から収集されるデータを統合させるようにデータ管理システムを変更した。

症例報告書の回収率は、2006年12月6日時点で第1分冊について46%(98例/195例)であった。収集されたデータの内容について、症例報告書の回収、データ入力の過程において、目視チェックは行っているものの、体系的なデータチェック機能を設けていない。現在、事務局とデータセンターにおいて、チェック項目、内容、確認方法などを検討中である。

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多施設共同研究を

適切に実施するために、研究の質を確保するための実施体制を整備し、進捗管理、データの管理を行った。本年度は実施医療機関、事務局とも新規の登録に注目していたため、症例報告書の回収率は十分ではない。今後は、1年後、2年後のデータが徐々に蓄積されていくため、速やかな症例報告書の回収と、回収されたデータに対する確認が求められる。実施医療機関、データセンターおよび事務局の連携をとりながらローカルおよびセントラルのデータマネジメント機能を効率的に働かせ、研究の質を確保し、研究データの適切な評価へとつなげていきたい。

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多施設共同研究を適切に実施するために、研究の質を確保するため実施体制を整備し、進捗管理、データの管理を行った。

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・登録状況

なし

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

分担研究報告書

アスピリンレジスタンスの実態に関する研究

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

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に対する最適の評価方法、診断基準とそのリスク因子を明確化するために、多施設共同前向き観察研究(ProGEAR 研究)に参加した。当施設の倫理審査委員会にて共通プロトコールの研究計画の承認を受けた。その上で、コラーゲン、アラキドン酸惹起血小板凝集、血清トロンボキサン B₂(アスピリンのターゲットである COX-1 機能)、尿中 11-デヒドロトロンボキサン B₂(COX-1 ならびに COX-2 機能)を測定することで、患者における血小板機能ならびに COX-1 機能を把握した。登録6ヶ月後、1年後、1年6ヶ月後、2年後と患者追跡を行い、イベント発症、アスピリンの服薬状況、併用薬などの臨床情報を収集し、症例報告書を作成している。

A. 研究目的

アスピリンは、多数のランダム化比較試験を集めたメタ解析(BMJ 2002; 324: 71-86)により血栓塞栓症予防に対する有効性が明確な、本邦だけでなく海外でも最も多く使用されている抗血小板薬である。代表的な経口抗凝固薬であるワルファリンは、効果を PT-INR で判定し、投与量を調節して用いられる。一方、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 100mg 一錠)で治療がなされることが多いが、適切な評価系を用いて効果を判定し患者個人に適した抗血小板薬の投与を行うことで、さらに治療効果が増加する可能性がある。実際、アスピリン効果に個人差があり、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近年増加している(Am J Cardiol 2001; 88: 230-5, Circulation 2002; 105: 1650-5, J Am Coll Cardiol 2003; 41: 961-5, J Am Coll Cardiol 2004; 43 :1122-6, J Thromb Haemost 2006; 4: 1271-8 など)。一方、未だその適切な評価方法、明確な診断基準、病態が明らかではないために、現時点で、臨床現場にアスピリンレジスタンスの概念を持ち込むことは時期尚早であるとされる(Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 1980-7. Lancet 2006; 367; 606-17)。これは上記した研究報告で検討症例数が少ないことも一因である。したがって、大規模な多施設共同前向き研究によるアスピリンレジスタンスの実態の解明が急務とされ、どのように解明すべきかと

いう点から検討した報告もなされている (Lancet 2006;367; 606-17, J Thromb Haemost 2005; 3: 1309-11)。

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に対する最適の評価方法、診断基準とそのリスク因子を明確化することを目的とし、多施設共同前向き観察研究 (ProGEAR 研究)を行うものである。

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。

(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」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

東京女子医科大学病院倫理委員会に、「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、承認された。症例の選択基準に合致した患者に対して、研究の説明を行い、研究参加の意思を書面にて確認後、研究を進めた。本研究は、対象患者の血小板凝集能を健常者の凝集能と比較することにより、アスピリンにより凝集能が抑制されているかを判定する。このため、当施設で健常人20名のコラーゲン(1.0 mg/ml, 4.0 mg/ml)とアラキドン酸(0.3 mg/ml, 0.5 mg/ml)による血小板凝集能を調べ、当施設基準値を求めた。また、登録6ヶ月後、1年後、1年6ヶ月後、2年後と患者追跡を行い、イベント発症、アスピリンの服薬状況、併用薬などの臨床情報を収集し、症例報告書を作成している。2007年1月31日の時点では、8名の同意を取得し、6名の登録、追跡を行っている。

D. 考察

本年は3年計画の第2年次であり、研究計画の申請が承認され、研究が開始された。順次、患者の登録を進めた。

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、患者登録を進めた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Uchiyama S. New modalities for the treatment of acute cardioembolic stroke. *Int Med.* 2006, 45: 493-494.
5. 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.
6. 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.
7. 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. 斉藤 康, 山田信博編 南江堂 東京 2006, pp218-224.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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 Medicine** (老年医学). 2006. 44: 1691-1696.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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 **メディカルレビュー** 東京 2006, pp102-103.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 内山真一郎:クロピドグレル。話題の新

- 薬. *Cardiac Practice*. 2006, 17: 429-431.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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イオパシー 診断・予防・治療の最新動向. *日本臨床*. 2006, 64: 2039-2044.
35. 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.
36. 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.
37. 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ージメント. *脳と循環*. 2006, 11: 217-223.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 内山真一郎:心原性脳血栓塞栓症における急性期抗凝固療法の意義とその臨床効果. 心房細動と脳血栓塞栓症. 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.
43. 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.
44. 内山真一郎, 堤由紀子:診断と治療の実際 血栓塞栓症と脳血管障害. 特集 血栓塞栓症のすべて. *総合臨床*. 2006, 55: 1872-1881.
45. 内山真一郎:心原性脳塞栓症. *からだの科学*. 2006, 248: 12-17.
46. 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.
47. 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.

48. 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.
 49. 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.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
2. 学会発表
1. Uchiyama S, Ikeda Y, Fujita T, Goto Y, Oikawa S, Shimada K, Sugawara M, Teramoto T, Yamada N, Yamazaki T: JPPP (Japanese Primary Prevention Project With Aspirin): the large-scale randomized controlled trial of primary prevention by low-dose aspirin in Japan. Ongoing Clinical Trials, International Stroke Conference 2006, Kissimmee, Florida, February 16, 2006.
 2. Uchiyama S: New modalities and aspects of antiplatelet therapy for stroke prevention. The 3rd Bangkok Symposium on Neurosonology and Stroke and the 5th Scientific Meeting of the Asian Chapter of Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology, Bangkok, October 9, 2006.
 3. Uchiyama S: New modalities and aspects of antiplatelet therapy for stroke prevention. The 3rd Japanese-Korean Joint Stroke Conference, Jeju, November 24, 2006.
 4. Uchiyama S: Current evidence and future perspective of antithrombotic therapy for stroke prevention. Symposium III. Current management for recover and prevention of stroke. The 3rd Japanese-Korean Joint Stroke Conference, Jeju, November 26, 2006.
 5. Uchiyama S: New modalities and aspects of antiplatelet therapy for stroke prevention. 50th Anniversary of the Foundation of Vietnam Neurology and 6th Scientific Conference of Vietnamese Neurology Association, Hanoi, November 30, 2006.
 6. 遠井素乃、内山真一郎、坂井信幸、永井洋士、江面正幸、岡田 靖、高木誠、峰松一夫、CATHARSIS 共同研究班: 症候性頭蓋内動脈狭窄に対する

- 抗血小板薬の進展抑制効果を検討するランダム化比較試験. 第40回日本成人病(生活習慣病)学会学術集会, 東京, 1月15日, 2006.
7. 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). シンポジウム3 脳卒中の大規模調査. 第31回日本脳卒中学会総会, 横浜, 3月19日, 2006.
 8. 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—. 第31回日本脳卒中学会総会, 横浜, 3月19日, 2006.
 9. 赫 洋美, 内山真一郎, 宮崎一秀, 岩田 誠:ワルファリン内服患者におけるPT-INR に影響を及ぼす因子. 第31回日本脳卒中学会総会, 横浜, 3月19日, 2006.
 10. 内山真一郎, 坂井信幸, 永井洋士, 遠井素乃, 江面正幸, 岡田 靖, 高木誠, 峰松一夫, CATHARSIS 共同研究班:症候性頭蓋内動脈狭窄に対するAspirin 単独と Aspirin・Cilostazol 併用療法の比較試験. 第31回日本脳卒中学会総会, 横浜, 3月19日, 2006.
 11. 益田陽子, 内山真一郎, 堤 由紀子, 赫 洋美, 矢野知佐子, 岩田 誠:脳梗塞における排尿障害の検討. 第31回日本脳卒中学会総会, 横浜, 3月19日, 2006.
 12. 堤 由紀子, 鈴木美紀, 中村智実, 中原広明, 清水優子, 内山真一郎, 岩田 誠:放線冠梗塞の臨床的検討. 第31回日本脳卒中学会総会, 横浜, 3月19日, 2006.
 13. 山崎昌子, 内山真一郎, 中村智実, 岡田芳和, 川島明次, 川俣貴一, 遠井素乃, 柴田亮行, 岩田誠:頸動脈内膜剥離術症例における頸動脈病変と血小板・白血球活性化マーカーの検討. 第31回日本脳卒中学会総会, 横浜, 3月19日, 2006.
 14. 内山真一郎:脳卒中予防の最近の動向. 第23回日本臨床内科医会総会指定特別研修講座, 横浜, 4月16日, 2006.
 15. 内山真一郎, 岩田 誠:抗血栓療法. シンポジウム2 Brain Attack -Update-. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5月12日, 2006.
 16. 内山真一郎, 池田康夫, 島田和幸, 寺本民生, 藤田敏郎, 山田信博, 及川真一, 後藤由夫, 菅原正弘, 山崎力:アスピリンによる脳心血管イベント一次予防試験(JPPP). 第47回日本神経学会総会, 東京, 5月11日, 2006.
 17. 宮崎一秀, 内山真一郎, 岩田 誠:薬物中毒と脳梗塞. シンポジウム7 Cryptogenic Stroke. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5月12日, 2006.
 18. 松本昌泰, 内山真一郎, 重松 宏, 島田和幸, 永井良三, 山田信博, 折笠秀樹, 山崎 力, 後藤信哉, 池田康夫:アテローム血栓症に関する国際観察研究—REACH Registry—. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5月11日, 2006.
 19. 美原 盤, 福田 準, 鈴木明文, 福武敏夫, 内山真一郎, 折笠秀樹, 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). 第47回日本神経学会総会, 東京, 5月11日, 2006.
20. 遠井素乃, 柴田亮行, 内山真一郎, 川島明次, 川俣貴一, 岡田芳和, 澤田達男, 小林慎雄, 岩田 誠: 頸動脈アテローム硬化巣における interleukin-6 の発現. 松本昌泰, 内山真一郎, 重松 宏, 島田和幸, 永井良三, 山田信博, 折笠秀樹, 山崎 力, 後藤信哉, 池田康夫: アテローム血栓症に関する国際観察研究—REACH Registry—. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5月11日, 2006.
21. 中村智実, 内山真一郎, 堤 由紀子, 清水優子, 岩田 誠: 軽症脳梗塞の急性期における RA 系降圧薬の神経機能および脳血流に及ぼす影響. 松本昌泰, 内山真一郎, 重松 宏, 島田和幸, 永井良三, 山田信博, 折笠秀樹, 山崎 力, 後藤信哉, 池田康夫: アテローム血栓症に関する国際観察研究—REACH Registry—. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5月11日, 2006.
22. 大橋高志, 内山真一郎, 氏家 弘, 小林一成, 川島明次, 赫 洋美, 丸山健二, 久保長生, 岩田 誠: 急性期脳梗塞の臨床パスの導入. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5月11日, 2006.
23. 丸山健二, 内山真一郎, 岩田 誠: 急性期脳梗塞入院患者における Metabolic syndrome の検討. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5月13日, 2006.
24. 内山由美子, 武田貴裕, 永井知代子, 内山真一郎, 岩田 誠: 左前頭葉背外側面の脳梗塞による統語障害. 第47回日本神経学会総会, 東京, 5月13日, 2006.
25. 内山真一郎: 脳卒中の一次予防. 第15回日本脳ドック学会総会会長講演, 東京, 6月30日, 2006.
26. 内山真一郎: 脳ドックの検査項目. シンポジウム1 ガイドラインの検証改定委員会中間報告. 第15回日本脳ドック学会総会, 東京, 6月30日, 2006.
27. 宮崎一秀, 内山真一郎: 血管性うつ病のバッテリー. シンポジウム5 感情障害と認知障害. 第15回日本脳ドック学会総会, 7月1日, 2006.
28. 内山真一郎, 重松 宏, 島田和幸, 永井良三, 山田信博, 松本昌泰, 折笠秀樹, 山崎 力, 後藤信哉, 池田康夫: アテローム血栓症に関する国際共同研究(REACH Registry)における日本人の実態と特徴. 第2回(通算20回)日本臨床内科医学会, 東京, 9月17日, 2006.
29. 内山真一郎: 虚血性脳血管障害における抗血栓療法. 教育講演2. 第29回日本血栓止血学会学術集会, 宇都宮, 11月17日, 2006.
30. 内山真一郎: 虚血性脳血管障害の治療・予防. サテライトシンポジウム 安全で有効な抗血栓療法. 第29回日本血栓止血学会学術集会, 宇都宮, 11月18日, 2006.
31. 山崎昌子, 内山真一郎, 中村智実, 岩田 誠: 頸動脈狭窄症例におけるシロスタゾールの抗血小板作用. 第29回日本血栓止血学会学術集会, 宇都宮, 11月17日, 2006.

32. 中村智実, 内山真一郎, 堤 由紀子, 清水優子, 岩田 誠:脳梗塞の再発リスクと抗血小板薬の予防効果. 第 29 回日本血栓止血学会学術集会, 宇都宮, 11 月 17 日, 2006.
33. 島田和幸, 重松 宏, 永井良三, 内山真一郎, 山田信博, 松本昌泰, 折笠秀樹, 山崎 力, 後藤信哉, 池田康夫:国際登録研究 REACH Registry における1年フォローアップデータの国内外の比較. 第 29 回日本血栓止血学会学術集会, 宇都宮, 11 月 18 日, 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

分担研究報告書

アスピリンレジスタンスの実態に関する研究

分担研究者 長尾 毅彦 東京都保健医療公社荏原病院神経内科 医長
研究協力者 小林 美紀 東京都保健医療公社荏原病院神経内科 医員

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に対する最適の評価方法、診断基準とそのリスク因子を明確化するために、多施設共同前向き観察研究(ProGEAR 研究)に参加した。当施設の倫理審査委員会にて共通プロトコールの研究計画の承認を受けた。その上で、コラーゲン、アラキドン酸惹起血小板凝集、血清トロンボキサン B₂(アスピリンのターゲットである COX-1 機能)、尿中 11-デヒドロトロンボキサン B₂(COX-1 ならびに COX-2 機能)を測定することで、患者における血小板機能ならびに COX-1 機能を把握した。登録6ヶ月後、1年後、1年6ヶ月後、2年後と患者追跡を行い、イベント発症、アスピリンの服薬状況、併用薬などの臨床情報を収集し、症例報告書を作成している。

A. 研究目的

アスピリンは、多数のランダム化比較試験を集めたメタ解析(BMJ 2002; 324: 71-86)により血栓塞栓症予防に対する有効性が明確な、本邦だけでなく海外でも最も多く使用されている抗血小板薬である。代表的な経口抗凝固薬であるワルファリンは、効果を PT-INR で判定し、投与量を調節して用いられる。一方、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 100mg 一錠)で治療がなされることが多いが、適切な評価系を用いて効果を判定し患者個人に適した抗血小板薬の投与を行うことで、さらに治療効果が増加する可能性がある。実際、アスピリン効果に個人差があり、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近年増加している(Am J Cardiol 2001; 88: 230-5, Circulation 2002; 105: 1650-5, J Am Coll Cardiol 2003; 41: 961-5, J Am Coll Cardiol 2004; 43 :1122-6, J Thromb Haemost 2006; 4: 1271-8 など)。一方、未だその適切な評価方法、明確な診断基準、病態が明らかではないために、現時点で、臨床現場にアスピリンレジスタンスの概念を持ち込むことは時期尚早であるとされる(Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 1980-7. Lancet 2006; 367; 606-17)。これは上記した研究報告で検討症例数が少ないことも一因である。したがって、大規模な多施設共同前向き研究によるアスピリンレジスタンスの実態の解明が急務とされ、どのように解明すべきかと

いう点から検討した報告もなされている (Lancet 2006;367; 606-17, J Thromb Haemost 2005; 3: 1309-11)。

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に対する最適の評価方法、診断基準とそのリスク因子を明確化することを目的とし、多施設共同前向き観察研究 (ProGEAR 研究)を行うものである。

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/ 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。

(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」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

東京都保健医療公社荏原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)の研究計画を申請し、承認された。症例の選択基準に合致した患者に対して、研究の説明を行い、研究参加の意思を書面にて確認後、研究を進めた。本研究は、対象患者の血小板凝集能を健常者の凝集能と比較することにより、アスピリンにより凝集能が抑制されているかを判定する。このため、当施設で健常人20名のコラーゲン(1.0 mg/ml, 4.0 mg/ml)とアラキドン酸(0.3 mg/ml, 0.5 mg/ml)による血小板凝集能を調べ、当施設基準値を求めた。また、登録6ヶ月後、1年後、1年6ヶ月後、2年後と患者追跡を行い、イベント発症、アスピリンの服薬状況、併用薬などの臨床情報を収集し、症例報告書を作成している。

D. 考察

本年は3年計画の第2年次であり、研究計画の申請が承認され、研究が開始された。当院臨床治験センターCRC の全面的協力を得て、順次患者の登録を進めた。

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、

患者登録を進めた。

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

1. 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.
2. 長尾毅彦, 片山泰朗. 急性期脳梗塞治療. **内科** 67; 1252-1253, 2006.
3. 長尾毅彦, 片山泰朗. 慢性期脳梗塞治療. **内科** 67; 1254-1255, 2006.
4. 長尾毅彦, 土居 浩. 脳内出血. **内科** 67; 1256-1257, 2006.
5. 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.
6. 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
7. 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.
8. 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
9. 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.

2. 学会発表

1. Nagao T, Komine-Kobayashi M, Kanazawa K, Ida M, Katayama Y, Yokochi M. FLAIR Perfusion Map: Detecting perfusion abnormality using intraarterial signal on FLAIR MRI in hyperacute cerebral ischemia. 9th International Symposium on Thrombolysis and Acute Stroke Therapy. 2006年12月
2. 長尾毅彦. 日本脳卒中学会 脳梗塞 tPA 適正使用講習会. 2005年12月, 2006年2月
3. 長尾毅彦, 濱本 真, 片山泰朗, 横地正之. 脳梗塞急性期血栓溶解療法に関わる血栓止血学的背景. 第9回日本栓子検出と治療学会サテライトシンポジウム「血栓溶解療法の現状と今後」2006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

分担研究報告書

アスピリンレジスタンスの実態に関する研究

分担研究者 細見 直永 香川大学医学部 助手
研究協力者 河野 雅和 香川大学医学部 教授
納谷 貴之 香川大学医学部 医員

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に対する最適の評価方法、診断基準とそのリスク因子を明確化するために、多施設共同前向き観察研究(ProGEAR研究)に参加した。当施設の倫理審査委員会にて共通プロトコールの研究計画の承認を受けた。その上で、コラーゲン、アラキドン酸惹起血小板凝集、血清トロンボキサンB₂(アスピリンのターゲットであるCOX-1機能)、尿中11-デヒドロトロンボキサンB₂(COX-1ならびにCOX-2機能)を測定することで、患者における血小板機能ならびにCOX-1機能を把握した。登録6ヶ月後、1年後、1年6ヶ月後、2年後と患者追跡を行い、イベント発症、アスピリンの服薬状況、併用薬などの臨床情報を収集し、症例報告書を作成している。

A. 研究目的

アスピリンは、多数のランダム化比較試験を集めたメタ解析(BMJ 2002; 324: 71-86)により血栓塞栓症予防に対する有効性が明確な、本邦だけでなく海外でも最も多く使用されている抗血小板薬である。代表的な経口抗凝固薬であるワルファリンは、効果をPT-INRで判定し、投与量を調節して用いられる。一方、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100mg一錠)で治療がなされることが多いが、適切な評価系を用いて効果を判定し患者個人に適した抗血小板薬の投与を行うことで、さらに治療効果が増加する可能性がある。実際、アスピリン効果に個人差

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近年増加している(Am J Cardiol 2001; 88: 230-5, Circulation 2002; 105: 1650-5, J Am Coll Cardiol 2003; 41: 961-5, J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1122-6, J Thromb Haemost 2006; 4: 1271-8 など)。一方、未だその適切な評価方法、明確な診断基準、病態が明らかではないために、現時点で、臨床現場にアスピリンレジスタンスの概念を持ち込むことは時期尚早であるとされる(Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 1980-7, Lancet 2006; 367: 606-17)。これは上記の研究報告にお

ける検討症例数が少ないことも一因である。したがって、大規模な多施設共同前向き研究によるアスピリンレジスタンスの実態の解明が急務とされ、どのように解明すべきかという点から検討した報告もなされている (Lancet 2006;367; 606-17, J Thromb Haemost 2005; 3: 1309-11)。

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に対する最適の評価方法、診断基準とそのリスク因子を明確化することを目的とし、多施設共同前向き観察研究 (ProGEAR 研究)を行うものである。

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、血清トロンボキササン B2 量、尿中 11-デヒドロトロンボキササン 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。

(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」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、承認された。症例の選択基準に合致した患者に対して、研究の説明を行い、研究参加の意思を書面にて確認後、研究を進めている。本研究は、対象患者の血小板凝集能を健常者の凝集能と比較することにより、アスピリンにより凝集能が抑制されているかを判定する。このため、当施設で健常人20名のコラーゲン(1.0 mg/ml, 4.0 mg/ml)とアラキドン酸(0.3 mg/ml, 0.5 mg/ml)による血小板凝集能を調べ、当施設基準値を求めた。また、登録6ヶ月後、1年後、1年6ヶ月後、2年後と患者追跡を行い、イベント発症、アスピリンの服薬状況、併用薬などの臨床情報を収集し、症例報告書を作成している。現在までに6例の登録を行っており、追加症例登録に向けて精査中である。

D. 考察

本年は3年計画の第2年次であり、研究計画の申請が承認され、研究が開始された。順次、患者の登録を進めた。

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、患者登録を進めた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

5. 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.

2. 学会発表

1. 細見直永, 納谷貴之, 大山英郎, 市原新一郎, 河野雅和: 成人若年者における頸動脈硬化症の危険因子の解析. 日本脳卒中学会総会. 平成 18 年 3 月
2. 細見直永, 納谷貴之, 河野雅和, 小林祥泰, JSSRS group: 心原性脳塞栓症急性期治療としての抗凝固薬の有効性の評価-JSSRS-. 日本栓子検出と治療学会総会. 2006 年 11 月
3. Hosomi N, Naya T, Kohno M, Kobayashi S, Koziol JA, JSSRS group: Efficacy of Anti-Coagulant Treatment with Argatroban on Cardioembolic Stroke -JSSRS-. 3rd Japanese-Korean Joint Stroke Conference. 2006 年 11 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

分担研究報告書

アスピリンレジスタンスの実態に関する研究

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	助教授
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	大学院生
	小鹿 幸生	名古屋市立大学大学院医学研究科	神経病態学	教授
	松川 則之	名古屋市立大学大学院医学研究科	神経病態学	院内講師
	服部 学	名古屋市立大学大学院医学研究科	神経病態学	助手
	豊田 剛成	名古屋市立大学大学院医学研究科	神経病態学	臨床研究医

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に対する最適の評価方法、診断基準とそのリスク因子を明確化するために、多施設共同前向き観察研究(ProGEAR 研究)に参加した。当施設のヒト遺伝子研究審査委員会にて共通プロトコールの研究計画を申請する。その上で、血清トロンボキサン_{B₂}(アスピリンのターゲットである COX-1 機能)、尿中 11-デヒドロトロンボキサン_{B₂}(COX-1 ならびに COX-2 機能)を測定することで、患者における血小板機能ならびに COX-1 機能を把握する。登録6ヶ月後、1年後、1年6ヶ月後、2年後と患者追跡を行い、イベント発症、アスピリンの服薬状況、併用薬などの臨床情報を収集し、症例報告書を作成する。

A. 研究目的

アスピリンは、多数のランダム化比較試験を集めたメタ解析(BMJ 2002; 324: 71-86)により血栓塞栓症予防に対する有効性が明確な、本邦だけでなく海外でも最も多く使用されている抗血小板薬である。代表的な経口抗凝固薬であるワルファリンは、効果を PT-INR で判定し、投与量を調節して用いられる。一方、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 100mg 一錠)で治療がなされることが多いが、適切な評価系を用いて効果を判定し

患者個人に適した抗血小板薬の投与を行うことで、さらに治療効果が増加する可能性がある。実際、アスピリン効果に個人差があり、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近年増加している(Am J Cardiol 2001; 88: 230-5, Circulation 2002; 105: 1650-5, J Am Coll Cardiol 2003; 41: 961-5, J Am Coll Cardiol 2004; 43 :1122-6, J Thromb Haemost 2006; 4: 1271-8 など)。一方、未だその適切な評価

方法、明確な診断基準、病態が明らかではないために、現時点で、臨床現場にアスピリンレジスタンスの概念を持ち込むことは時期尚早であるとされる (Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 1980-7. Lancet 2006; 367; 606-17)。これは上記した研究報告で検討症例数が少ないことも一因である。したがって、大規模な多施設共同前向き研究によるアスピリンレジスタンスの実態の解明が急務とされ、どのように解明すべきかという点から検討した報告もなされている (Lancet 2006;367; 606-17, J Thromb Haemost 2005; 3: 1309-11)。

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に対する最適の評価方法、診断基準とそのリスク因子を明確化することを目的とし、多施設共同前向き観察研究 (ProGEAR 研究) を行うものである。

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 $10 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 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、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。

(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」を遵守する。当施設のヒト遺伝子研究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

名古屋市立大学ヒト遺伝子研究審査委員会に、「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。症例の選択基準に合致した患者に対して、研究の説明を行い、研究参加の意思を書面にて確認後、研究を進める。また、登録6ヶ月後、1年後、1年6ヶ月後、2年後と患者追跡を行い、イベント発症、アスピリンの服薬状況、併用薬などの臨床情報を収集し、症例報告書を作成する。

D. 考察

本年は3年計画の第2年次であり、研究計画について再度検討を行い、研究の申請を行った。

E. 結論

アスピリンの有効性を損なう恐れのあるア