

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、患者登録を進める。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Oomura M, Yamawaki T, Naritomi H, Terai T, and Shigeno K: Polyarteritis nodosa in association with subarachnoid hemorrhage. *Intern Med* 2006, 45: 655-658.
2. Nagakane Y, Miyashita K, Nagatsuka K, Yamawaki T, and Naritomi H: Primary intracerebral hemorrhage during asleep period. *Am J Hypertens* 2006, 19: 403-406.
3. 山脇健盛: t-PA 時代のブレインアタック診療. *Medicina* 2006, 43: 188-190.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 山脇健盛: Isaacs 症候群の臨床. *神経内科* 2006, 64: 346-354.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. 大喜多賢治, 山脇健盛: 一過性脳虚血発作. *Medicina* 2006, 43(増刊): 229-231.

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

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、イベントの再発を防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2年度であり、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. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. Iguchi Y, Wada K, Shibasaki 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): 447-51.

6. Iguchi Y, Kimura K, Shibasaki K, Iwanaga T, Ueno Y, Inoue T. Transcranial Doppler and carotid duplex ultrasonography findings in bow hunter's syndrome. *J Neuroimaging*. 2006, 16(3): 278-80.

7. 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.

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

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

奈良県立医科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。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

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 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 医師
湧川 葉子 国立病院機構福岡東医療センター脳血管内科 医師

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 B_2 (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 B_2 (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

国立病院機構福岡東医療センター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。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た。

Nagao T, Ibayashi S, Iida M: Quantitative evaluation of echogenicity of aortic plaques in patients with acute ischemic stroke. The 3rd Japanese Korea Joint Stroke conference. 2006.11.25 Korea

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, and Iida M: A case of hearing loss and quadriplegia after a pontine hemorrhage. *J Neurol Sci* 2006, 241: 91-94.
2. 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.
3. 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.

2. 学会発表

1. 中根博、古賀政利、湧川葉子、横山葉子、長尾哲彦、井林雪郎: 脳梗塞急性期患者の不穏行動に関する検討。 第31回日本脳卒中学会総会。 2006, 3.20 横浜
2. Koga M, Nakane H, Wakugawa Y, Nagao T, Ibayashi S, Iida M. Characteristics of Patients with Cardioembolic Stroke on Warfarin Therapy. 3rd Japanese Korean Joint Stroke Conference, 2006 11 25 Korea.
3. Wakugawa Y, Koga M, Nakane H,

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 中川原 譲二 中村記念病院 脳神経外科脳卒中診療部 部長
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 医長

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。症例登録業務を円滑に進めるため、2 名の院内 CRC (clinical research coordinator) を研究協力者として参画させ、CRC による登録患者のスケジュール管理に基づいて、症例報告書を順次作成する体制を整備した。

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。

症例登録業務を円滑に進めるため、2名の院内 CRC (clinical research coordinator) を研究協力者として参画させ、業務を分担させた。CRC の主な業務は、症例のスクリーニング、担当医による同意取得後の患者対応、スケジュール管理、症例報告書への一部データ記載などとした。

(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

中村記念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。

一方、患者登録については、院内での周知が遅れたために、第一例目が 2006.10.4 に登録された。その後、4ヶ月間で 14 例が登録された。症例登録後は、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するが、院内 CRC による登録患者のスケジュール管理に基づいて、症例報告書を順次作成する体制が整備された。

D. 考察

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て、多施設共同前向き観察研究である ProGEAR 研究が組織され進められている。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は、脳梗塞ならびに急性冠症候群の 2 次予防の成績を改善させるために必要であるばかりでなく、わが国における各種抗血小板剤の適正使用を指導する上でも極めて重要な研究と考えられる。

一般に、わが国における多施設共同研究では、各施設内における臨床研究に対するインフラ整備の遅れから症例登録がなかなか進捗しないことが問題点として指摘されている。中でも院内 CRC の配置と活用は、治験や多施設共同研究を迅速に推進する上で極めて重要な課題であるにも関わらず、十分に取組みされていないのが現状である。特に、患者の追跡が長期間に及ぶ臨床研究では、担当医と院内 CRC が協力して業務を分担することが研究の質を維持向上させるために欠かせない要件と考えられる。

本年は3年計画の第2年次であり、各施設で研究計画の申請が承認され、研究が開始されているが、各施設においては、臨床研究のインフラを整備しつつ、順次、患者の登録を進める必要があると考えられる。

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、患者登録を進めた。症例登録業務を円滑に進めるため、院内 CRC を研究協力者として参画させることが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 中川原譲二:t-PA について **Current insights in Neurological Science** 2006. 14: 2-4.

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

研究要旨

急性冠症候群の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の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。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(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する予定である。本試験への参加を促すべく外来通院症例に対するインフォームドコンセントの取得に努力している。

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

東海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。

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た。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. Touze E, Mas JL, Rother J, Goto S, Hirsch AT, Ikeda Y, Liau 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.
3. 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.
4. Yoshida M, Goto S, Aikawa M, Oguma T, Nakajima T, Abe S, Kumagai A, Hoshihara 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.
5. 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.
6. Hoshihara Y, Hatakayama 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.
7. Yamashita A, Sumi T, Goto S, Hoshihara 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.

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 一色 高明 帝京大学医学部 教授
研究協力者 寺倉 守之 帝京大学医学部 助手

研究要旨

急性冠症候群の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

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、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。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

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録

なし