

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 北川 一夫 大阪大学大学院医学系研究科内科学 助手
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 院生

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

大阪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

1. 論文発表

1. 北川一夫:メタボリックシンドロームのバイオマーカー **分子脳血管病** 2006. 5: 35-39.
2. 北川一夫:脳卒中と血压管理 **-LIFE, ALLHAT, VALUE, SCOPE, PROGRESS, ACCESS-**ファーマナビゲーター 脳卒中編 2006.

390-394. 編集 井林雪郎 メディカルレビュー社

3. 北川一夫:アテローム血栓症の病態と治療 **Vascular Lab** 2006. 3: 43-50.
4. 北川一夫:脳卒中治療の変革:“Brain Attack 時代”の幕開け。**病態診断法の進歩** 脳21 2006. 9: 301-306.
5. 北川一夫:脳血管障害と脂質低下療法について。**神戸市医師会報** 2006. 548: 33-43.
6. 星 拓、北川一夫:酸化ストレスと RAS-脳- 脳血管障害・認知症予防の観点から **Angiotensin Research** 2006. 3: 267-273.
7. 松下幸司、八木田佳樹、北川一夫:大阪大学医学部附属病院脳卒中センター設立と急性期脳卒中クリニカルパス。**脳卒中クリニカルパス実例集—大学病院編—** 43-56. 2006 編集 橋本洋一郎 メディカルレビュー社
8. 北川一夫:虚血耐性現象- 脳虚血耐性現象はどこまでわかったか -**脳循環代謝** 2006. 18: 78-84.

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

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 $10 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 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

1. 論文発表

1. 入江克実「脳卒中慢性期治療の実際、慢性期の降圧療法(JSH2004 を踏まえて)」ファーマナビゲーター脳卒中編, 井林雪郎(編集), pp356-361, メディカルレビュー社, 東京, 2006
2. 入江克実「動脈原性脳塞栓症と大動脈原性脳塞栓症」日本臨床(増刊号8 インターベンション時代の脳卒中学 下) 64:192-197, 2006

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 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

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

広南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

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 荻尾 七臣 自治医科大学内科学講座 循環器内科学部門 教授
研究協力者 大森 司 自治医科大学分子病態治療研究センター分子病態研究部 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

自治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

1. 論文発表

1. Sakata T, and Kario K: Increased plasma plasminogen activator inhibitor-1 levels caused by additional aspirin treatment *Thromb Haemost* 2006, 95: 906-907.
2. Eguchi K, Ishikawa J, Hoshide 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Shimizu M, Shibasaki S, Kario K: The value of home blood pressure monitoring. *Curr Hypertens Rep*. 2006, 8: 363-367.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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. *J Thromb Haemost.* 2006, 4(8): 1738-1746.
 19. Madoiwa S, Nunomiya S, Ono T, Shintani Y, Ohmori T, Mimuro J, Sakata Y. Plasminogen activator inhibitor 1 promotes a poor prognosis in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 2006, 84(5): 398-405.
 20. Madoiwa S, Someya T, Hironaka M,

Kobayashi H, Ohmori T, Mimuro J, Sugiyama Y, Morita T, Nishimura Y, Tarumoto T, Ozawa K, Saito K, and Sakata Y. Annexin 2 and hemorrhagic disorder in vascular intimal carcinomatosis. *Thromb Res.* 2007, 119(2): 229-240.

21. Kimura A, Ohmori T, Ohkawa R, Madoiwa S, Mimuro J, Murakami T, Kobayashi E, Yatomi Y, Sakata Y: Essential Roles of Sphingosine 1-Phosphate/S1P1 Receptor Axis in the Migration of Neural Stem Cells Toward a Site of Spinal Cord Injury. *Stem Cells.* 2007, 25(1): 115-124.

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 和田 英夫 三重大学大学院医学系研究科

病態解明医学講座 臨床検査医学分野 助教授

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

三重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

1. 論文発表

1. Asakura H, Wada H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Eguchi Y, Kawasugi K, Koga S, Mayumi T, Koike K, and Gando S: Evaluation of hemostatic molecular markers for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in patients with infections. *Thromb Haemost* 2006, 95: 282-287.
2. Kamikura Y, Wada H, Sase T, Yamaguchi M, Kaneko T, Sakaguchi A, Abe Y, Nishioka J, Nobori T, and Shiku H: Hemostatic abnormalities and leukocyte activation caused by infection in patients with malignant lymphoma during chemotherapy. *Thromb Res.* 2006, 117: 671-679.
3. Matsumoto T, Wada H, Nishioka Y, Nishio M, Abe Y, Nishioka J, Kamikura Y, Sase T, Kaneko T, Houdijk WP, Nobori T, and Shiku H: Frequency of Abnormal Biphasic aPTT Clot Waveforms in Patients with Underlying Disorders Associated with Disseminated Intravascular Coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006, 2: 185-192.
4. Matsumoto T, Kaneko T, Wada H, Kobayashi T, Abe Y, Nobori T, Stearns-Kurosawa DJ, and Kurosawa S: Proteinase 3 expression on neutrophil membranes from patients with infectious disease. *Shock* 2006, 26: 128-133.
5. Wada H, Kobayashi T, Abe Y, Hatada T, Yamada N, Sudo A, Uchida A, and Nobori T: Elevated levels of soluble fibrin or D-dimer indicate high risk of thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2006, 6: 1253-1258.
6. Kuwana M, Kurata Y, Fujimura K, Fujisawa K, Wada H, Nagasawa T, Nomura S, Kojima T, Yagi H, and Ikeda Y: Preliminary laboratory based diagnostic criteria for immune thrombocytopenic purpura: evaluation by multi-center prospective study. *J Thromb Haemost.* 2006, 4: 1936-1943.
7. Kobayashi T, Wada H, Kamikura Y, Matsumoto T, Mori Y, Kaneko T, Nobori T, Matsumoto M, Fujimura Y, and Shiku H: Decreased ADAMTS13 activity in plasma from patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res.* 2006, Epub.
8. Wada H, Sakaguchi A, Abe Y, and Kobayashi T: Disseminated intravascular coagulation in leukemia and sepsis. *Vascular disease Prevention* 2006, 3: 1-10.

2. 学会発表

1. Wada H: Pathophysiology and hemostatic molecular markers in septic DIC. Symposium 7; DIC in Asian countries. (chairperson; Zhaoyue Wang and Hideo Wada), The 4th Asian-Pacific

Congress on Thrombosis and
Hemostasis, Suzhou, China, September
21-23, 2006.

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に関する研究

分担研究者 長田 乾 秋田県立脳血管研究センター神経内科学研究部 部長

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。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