

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

秋田県立脳血管研究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. Sato M, Suzuki A, Nagata K, Uchiyama S: Increased von Willebrand factor in acute stroke patients with atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2006, 15: 1-7.

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 小川 久雄 熊本大学大学院 医学薬学研究部 循環器病態学 教授
研究協力者 工藤 隆志 熊本大学大学院 医学薬学研究部 循環器病態学 医師

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

熊本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、平成18年4月10日承認された。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。

当施設における健常人の基準値はコラーゲン 1.0 mg/ml: 65%, 4.0 mg/ml: 89%であり、アラキドン酸 0.3 mg/ml: 90%, 0.5 mg/ml: 83%であった。

登録開始より現在まで書面による同意が得られた7名(急性心筋梗塞 2例、不安定狭心症 5例)、平均年齢65歳を登録した。登録時の血小板凝集能はコラーゲン 1.0 mg/ml: 29%, 4.0 mg/ml: 63%であり、アラキドン酸 0.3 mg/ml: 6%, 0.5 mg/ml: 5%であった。現在、登録6ヶ月が経過しているが、現時点においてイベントの発症は認められていない。今後、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 田中 啓治 日本医科大学内科学第一 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

日本医科大学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 服部 晃 佐渡総合病院 病院長

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

佐渡総合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。現在、同意取得者 1 名、同意説明済み 1 名である。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、

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 齋藤 能彦 奈良県立医科大学 循環器内科 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。当施設のヒトゲノム・遺伝子解析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

奈良県立医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究審査委員会に、「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、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、研究を進める予定である。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、症例報告書を作成する予定である。

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、患者の登録を進める予定である。

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、
患者登録を進める予定である。

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 片山 泰朗 日本医科大学付属病院内科
神経・腎臓・膠原病リウマチ部門 主任教授
研究協力者 臼田 和弘 日本医科大学付属病院内科
神経・腎臓・膠原病リウマチ部門 助手
研究協力者 西山 穰 日本医科大学付属病院内科
神経・腎臓・膠原病リウマチ部門 助手

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

日本医科大学付属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

Ⅲ. 研究成果の刊行に 関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
宮田茂樹、長東一行、 嘉田晃子、宮田敏行	アスピリン抵抗性とそのメカニズム.	治療学	40	294- 298.	2006
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	47	155- 162.	2006
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	3	114- 120.	2006
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	97	26- 28.	2006

IV. 研究成果の 刊行物・別刷り