

ピリンが投薬されるが、服薬にもかかわら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、ProGEAR研究では症例選択基準は厳密に設定し、アスピリンの効果を正確に評価できる研究デザインとした。これまでに、当科では115例の登録を終了した。その内訳は、アテローム血栓性脳梗塞31例、ラクナ梗塞36例、その他の脳梗塞29例、一過性脳虚血発作19例であった。今後、2年間の経過観察を行い、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、アスピリンレジスタンスの実体解明を進める。

E. 結論

国立循環器病センター内科脳血管部門の患者を対象に、ProGEAR研究への患者の登録を進め、平成19年に59例の登録を進め、平成18年の56例と合わせ、延べ115名の登録を終了した。現在、これら患者の経過を追跡している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Toyoda K, Okada Y, Ibayashi S, Inoue T, Yasumori K, Fukui D, Uwatoko T, Makihara N, Minematsu K: Antithrombotic therapy and predilection for cerebellar hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 23: 109-116. 2007.
2. Toyoda K, Okada Y, Kobayashi S, for the Japan Standard Stroke Registry Study group. Early recurrence of ischemic stroke in Japanese patients: the Japan Standard Stroke Registry Study. *Cerebrovasc Dis* 24: 289-295. 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

急性冠症候群患者におけるProGEAR研究登録対象者に関する研究

分担研究者 北風 政史 国立循環器病センター 心臓内科 部長
研究協力者 金 智隆 国立循環器病センター 心臓内科 医師

研究要旨

国立循環器病センター心不全部門で平成19年の1年間に急性冠症候群を示す患者から、ProGEAR研究の登録基準として、1) 脳梗塞（心原性脳塞栓症をのぞく）／一過性脳虚血発作および急性冠症候群の二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（服薬開始後28日以上）、2) 最終イベント後28日以上で、最終イベントから2年以内、3) 他の抗血小板薬やワルファリンは服用していない患者、4) 登録時年齢20歳以上、でスクリーニングしたところ、選択基準に合致し、除外基準に抵触しない症例は1例であった。この1例は主治医が不適と判断したため同意説明に至らなかった。

A. 研究目的

アスピリン投与にもかかわらず血小板機能が効果的に抑制されない患者群（アスピリンレジスタンス）が、数%から20%以上存在するとの報告がある。これらの患者はアスピリンに感受性を示す患者群と比較して、血栓塞栓症を発するリスクが高いと報告されている。しかし、アスピリンレジスタンスの統一された定義ならびに、その原因について、未だ明確にされていない。本研究では、脳梗塞ならびに急性冠症候群に対する二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および予後を明らかにするために、多施設共同前向きコホート研究を計画した。ここでは、「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研究」のプロトコールで定義した、「症例の選択基準」および「症

例の除外基準」を満たす患者を平成19年の1年間スクリーニングを行い、患者登録を試みた。

B. 研究方法

対象者は、国立循環器病センターで急性冠症候群を示す患者である。ProGEAR studyの症例の選択基準は、以下の基準の全てを満たすものとする。

- 1) 脳梗塞（心原性脳塞栓症をのぞく）／一過性脳虚血発作および急性冠症候群の二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
 - ☆服薬開始後 28 日以上
 - ☆最終イベント後 28 日以上で、最終イベントから 2 年以内
(可能な限り最終イベントから 6 ヶ月以内にエントリーする。)
 - ☆他の抗血小板薬やワルファリンは服用していない。
- 2) 登録時年齢 20 歳以上

- 3) 患者自身により文書により同意を得られた患者
注) 患者自身により同意を得たが、神経症状等で署名が出来ない場合は、代筆者による署名可とする。

症例の除外基準は、以下の基準に1つでも該当する症例は除外とする。

- 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、身の回りのこともできない)の患者

(倫理面での配慮) ProGEAR研究計画は、国立循環器病センター倫理委員会で審議され承認を受けた。ProGEAR研究参加者は、研究目的などを説明したうえで、書面にて同意をいただく。

C. 研究結果

国立循環器病センターで急性冠症候群を示す患者から、ProGEAR研究の登録基準として、1) 脳梗塞(心原性脳塞栓症をのぞく) / 一過性脳虚血発作お

よび急性冠症候群の二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(服薬開始後28日以上)、2) 最終イベント後28日以上で、最終イベントから2年以内、3) 他の抗血小板薬やワルファリンは服用していない患者、4) 登録時年齢20歳以上、でスクリーニングしたところ、登録対象者は1例であった。この1例は主治医が不適と判断したため、同意説明に至らず、研究への登録は0例であった。

D. 考察

心筋梗塞や脳梗塞の2次予防としてアスピリンが投薬されるが、服薬にもかかわらず、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ことにした。このように、本ProGEAR研究の症例選択基準はかなり厳密に設定した。この基準を用いて国立循環器病センターの急性冠症候群患者を対象に登録対象患者をスクリーニングしたところ、1名が登録対象者であったが、主治医が不適と判断したため、同意説明に至らなかった。

E. 結論

国立循環器病センターのProGEAR研究の登録対象者をスクリーニングした。

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

急性冠症候群患者におけるProGEAR研究登録対象者に関する研究

分担研究者 鎌倉 史郎 国立循環器病センター 心臓血管内科 部長

研究要旨

国立循環器病センター不整脈部門で平成19年の1年間に急性冠症候群を示す患者から、ProGEAR研究の登録基準として、1) 脳梗塞（心原性脳塞栓症をのぞく）／一過性脳虚血発作および急性冠症候群の二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（服薬開始後28日以上）、2) 最終イベント後28日以上で、最終イベントから2年以内、3) 他の抗血小板薬やワルファリンは服用していない患者、4) 登録時年齢20歳以上、でスクリーニングしたところ、選択基準に合致し、除外基準に抵触しない症例は3例であった。この3名の方から同意を頂き研究への登録を行った。登録患者には、血小板凝集能検査（アラキドン酸とコラーゲンを惹起物質とする）、血清および尿中のトロンボキサン代謝産物量の測定、ずり応力下血小板血栓形成能検査を行った。登録後2年間の患者追跡を行い、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ため、現在経過観察中である。

A. 研究目的

アスピリン投与にもかかわらず血小板機能が効果的に抑制されない患者群（アスピリンレジスタンス）が、数%から20%以上存在するとの報告がある。これらの患者はアスピリンに感受性を示す患者群と比較して、血栓塞栓症を発するリスクが高いと報告されている。しかし、アスピリンレジスタンスの統一された定義ならびに、その原因について、未だ明確にされていない。本研究では、脳梗塞ならびに急性冠症候群に対する二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および予後を明らかにするために、多施設共同前向きコホート研究を計画した。我々は、この「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）に、内

科不整脈部門で急性冠症候群を示す患者を対象に登録を行った。

B. 研究方法

対象者は、国立循環器病センター内科不整脈部門で急性冠症候群を示す患者である。ProGEAR studyの症例の選択基準は、以下の基準の全てを満たすものとする。

- 1) 脳梗塞（心原性脳塞栓症をのぞく）／一過性脳虚血発作および急性冠症候群の二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
☆服薬開始後28日以上
☆最終イベント後28日以上で、最終イベントから2年以内
（可能な限り最終イベントから6ヶ月以内にエントリーする。）
☆他の抗血小板薬やワルファリンは服

用していない。

- 2) 登録時年齢 20 歳以上
- 3) 患者自身により文書により同意を得られた患者
注) 患者自身により同意を得たが、神経症状等で署名が出来ない場合は、代筆者による署名可とする。

症例の除外基準は、以下の基準に1つでも該当する症例は除外とする。

- 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、身の回りのこともできない）の患者

（倫理面での配慮） ProGEAR研究計画は、国立循環器病センター倫理委員会で審議され承認を受けた。ProGEAR研究参加者は、研究目的などを説明したうえで、書面にて同意をいただく。

C. 研究結果

国立循環器病センターで急性冠症候群を示す患者から、ProGEAR研究の登録基準として、1) 脳梗塞（心原性脳塞栓症をのぞく）／一過性脳虚血発作および急性冠症候群の二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（服薬開始後28日以上）、2) 最終イベント後28日以上で、最終イベントから2年以内、3) 他の抗血小板薬やワルファリンは服用していない患者、4) 登録時年齢20歳以上、でスクリーニングしたところ、3名が登録対象者であり、この3名から同意を頂き研究へ登録を行った。同意取得率は100.0%であった。登録患者には血小板凝集能検査（コラーゲンとアラキドン酸）、血清トロンボキサンB2、尿中11-デヒドロトロンボキサンB2の測定、ずり応力下血小板血栓形成能検査を行い、COX-1の機能を評価した。登録後2年間の患者追跡を行い、イベント（脳梗塞、一過性脳虚血発作、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）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ため、現在経過観察中である。

D. 考察

心筋梗塞や脳梗塞の2次予防としてアスピリンが投薬されるが、服薬にもかかわらず、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、ProGEAR研究では症例選択基準は厳密に設定し、アスピリンの効果を正確に評価できる研究デザインとした。これまでに、当科では3例の登録を終了した。

E. 結論

国立循環器病センターのProGEAR研究の登録対象者をスクリーニングし、3名の患者が基準に合致し、書面にて研究への同意をいただき登録を行った。この3名の患者は血小板凝集などの測定を行い、現在経過を観察中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 鎌倉史郎 : *心臓* 39: 16-20. 2007
2. Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA, Towbin JA, Zareba W, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Ackerman MJ, Kaufman ES, Hofman N, Seth R, Kamakura S, Miyamoto Y, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt S. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation*. 115(19): 2481-2489. 2007
3. Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, Nagaya N, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Inamoto N, Akahoshi M, Tomoike H. Sex hormone and gender difference--role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 18(4): 415-421. 2007
4. Yokokawa M, Noda T, Okamura H, Satomi

K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W: Comparison of long-term follow-up of electrocardiographic features in Brugada syndrome between the SCN5A-positive probands and the SCN5A-negative probands. *Am J Cardiol*. 100(4): 649-655. 2007

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Laboratory aspirin resistanceの定義に関する研究

分担研究者 長束 一行 国立循環器病センター 内科脳血管部門 医長
研究協力者 阪田 敏幸 国立循環器病センター 臨床検査部 技師

研究要旨

脳梗塞ならびに急性冠症候群の二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。対象者には十分なインフォームドコンセントを行った上で、血小板凝集能、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、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、症例報告書を作成する。

A. 研究目的

アスピリンは、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、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になっている薬剤である。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100 mg一錠）で治療がなされることが多いので、適切な評価系を用いて効果を判定し、患者個人に適した投薬を行うことで、さらに治療効果が増加する可能性が指摘されている。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。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。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と考えられる。

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二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年半とし、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 B_2 量、尿中11-デヒドロトロンボキサン B_2 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。(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

これまでに解析された266例の血小板凝集の結果を図1に示す。アラキドン酸凝集では一部の症例で凝集抑制がほとんど見られない症例が、0.3mg/mlでは5例(1.9%)、0.5mg/mlでは14例(5.9%)に認められた。コラーゲン凝集ではアラキドン酸凝集のようにall or noneの反応ではないが、大きくばらつきが見られ、最初の定義に当てはめるとコラーゲン1.0mg/mlでは24.8%、コラーゲン4.0mg/mlでは85.7%がアスピリン抵抗性と判定された。

同様に血清中Tx B_2 濃度と尿中11DTx B_2 濃度の結果を図2に示す。血清中Tx B_2 濃度では明らかに抑制率が低い症例は5例であるが、尿中11DTx B_2 濃度は血清中Tx B_2 濃度よりばらつきが大きかった。

D. 考察

これまでのアスピリン抵抗性に関する論文では、アスピリン抵抗性の出現頻度が検査法により大きく異なることが知られている。しかもこれまでの研究は1種類またはせいぜい2種類の検査法でのみ定義されているため、どの方法が最も適切なのかが不明であった。本研究では血小板凝集能、血小板のTx A_2 産生能、Thromboxanの総生成量を同一症例で評価しており、凝集能も2種類の凝集惹起物質と2種類の濃度、さらに国立循環器病センターの症例のみであるが、やはり応力下の凝集能も計測している。まだ途中経過ではあるが、検査によりアスピリン抵抗性出現頻度が大きく異なることが示唆された。

最近のメタ解析ではアスピリン抵抗性が心血管疾患や血管死の独立した危険因子であり、Odds ratioも3.85とかなり高値であることが示されている。この報告の中では検査学的アスピリン抵抗性の指標としては、従来の血小板凝集能が優れていることが示唆されているが、個々の研究の登録証例数が少ないことが制限となっている。本研究は登録症例数もかつてないほど多く、イベント発生率が高いことより、Odds ratioが高ければ十分単独の研究として成果が得られるものと考えている。

E. 結論

検査学的アスピリン抵抗性の頻度は検査法により大きく異なり、同一症例を多数の検査法で評価している本研究により、これまで明らかにされていない検査学的アスピリン抵抗性の定義が明らかにされるものと期待できる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 宮田敏行、宮下光太郎、宮田茂樹、
嘉田晃子、長束一行：抗血小板並
びに抗凝固薬の標準化に関する遺
伝子解析研究. **脳卒中** 29(6):
721-725. 2007.
2. 宮田敏行、宮田茂樹、嘉田晃子、
長束一行：わが国におけるアテロ
ーム血栓症の登録研究と介入試験
からリスク評価と対策を探る：
ProGEAR. **Vascular Medicine**
2008、印刷中

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

図1. 血小板凝集能

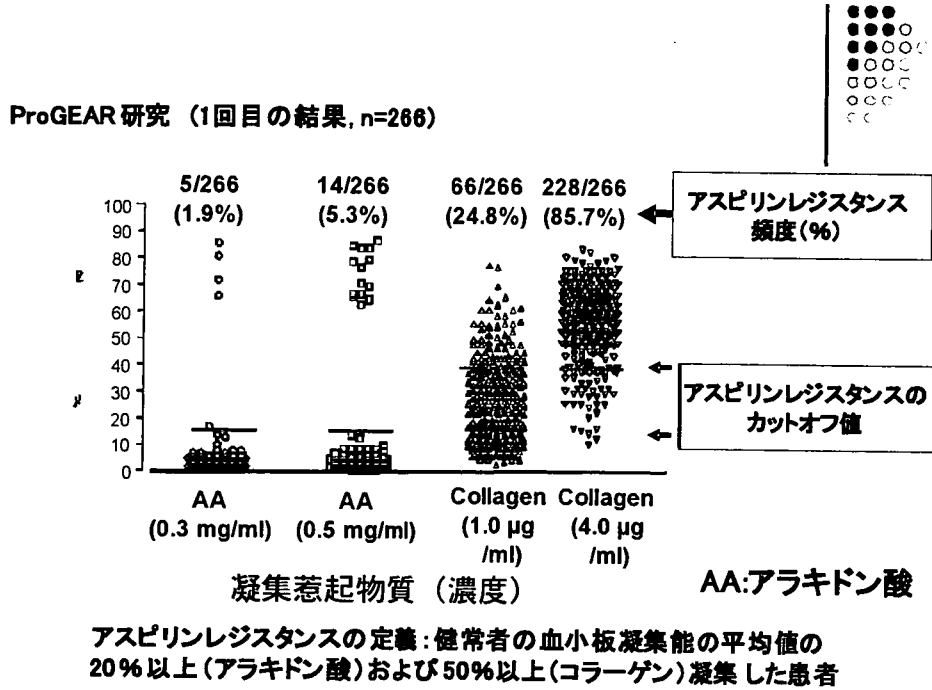
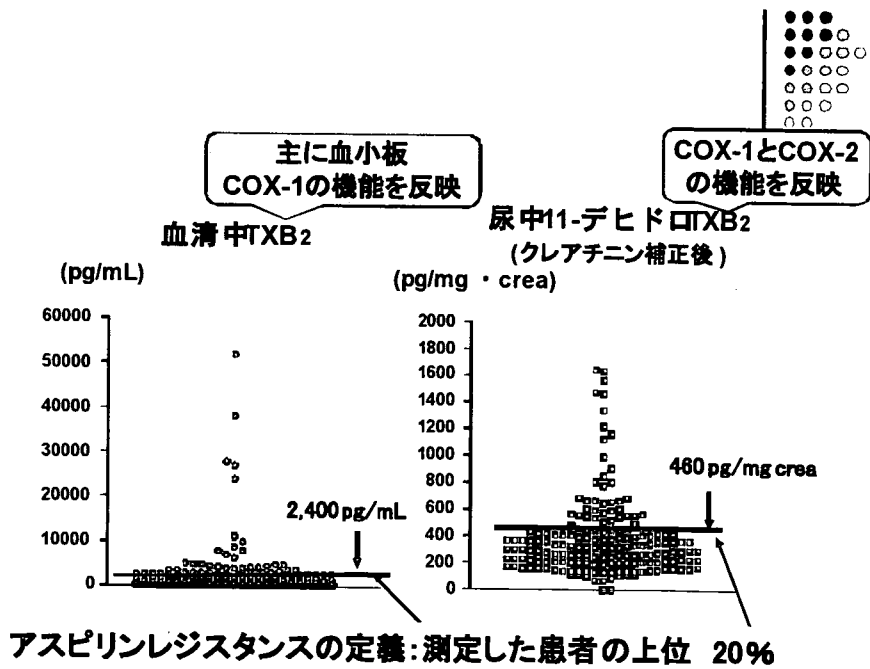


図2. 血清中TxB2および尿中11DTxB2濃度



急性心筋梗塞患者におけるProGEAR研究登録対象者に関する研究

分担研究者 川村 淳 国立循環器病センター心臓内科 医長
分担研究者 大塚 頼隆 国立循環器病センター心臓内科 医長

研究要旨

国立循環器病センターCCU部門に平成19年の1年間に入院した急性心筋梗塞、および不安定狭心症の患者を対象に、アスピリンレジスタンスの実体解明を目的とするProGEAR研究への登録を行った。急性心筋梗塞の患者を対象にスクリーニングしたところ、選択基準に合致し、除外基準に抵触しない症例は54例であった。このうち、PCI予定2例、他院へ通院予定1例、併用禁止薬追加予定1例を除いた50例に同意説明を行った。2名の方から同意が得られず、48名の方から同意を頂き研究への登録を行った。また、不安定狭心症の患者を対象にスクリーニングしたところ、選択基準に合致し、除外基準に抵触しない症例は41例であった。このうち、コンプライアンス不良などの理由で主治医が不適と判断6例、他の臨床研究に参加中2例を除いた33例に同意説明を行った。2名の方から同意が得られず、31名の方から同意を頂き研究への登録を行った。登録患者には血小板凝集能検査(コラーゲンとアラキドン酸)および血清中と尿中のトロンボキサン代謝産物の測定、ずり応力下血小板血栓形成能検査を行った。登録後2年間の患者追跡を行い、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ため、現在経過観察中である。

A. 研究目的

アスピリン投与にもかかわらず血小板機能が効果的に抑制されない患者群が、数%から20%以上存在するとの報告がある。これらの患者はアスピリンに感受性を示す患者群と比較して、血栓塞栓症を発症するリスクが高いと報告されている。しかし、アスピリンレジスタンスの統一された定義ならびに、その原因について、未だ明確にされていない。本研究では、脳梗塞ならびに急性冠症候群に対する二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と予後を明らかにするために、多施設共同プロスペクティブコホート研究を計画した。

本研究では、脳梗塞ならびに急性冠症

候群に対する二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、多施設共同プロスペクティブコホート研究を計画した。我々は、この「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)に、CCU部門に入院した急性心筋梗塞患者および不安定狭心症患者の登録を行った。

B. 研究方法

平成19年に国立循環器病センターCCU部門に入院した急性心筋梗塞患者および不安定狭心症の患者を対象とした。

ProGEAR studyの症例の選択基準は、下記に示す。

以下の基準の全てを満たす症例

- 1) 脳梗塞（心原性脳塞栓症をのぞく）
／一過性脳虚血発作および急性冠症候群の二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
☆服薬開始後 28 日以上
☆最終イベント後 28 日以上で、最終イベントから 2 年以内
（可能な限り最終イベントから 6 ヶ月以内にエントリーする。）
☆他の抗血小板薬やワルファリンは服用していない。
- 2) 登録時年齢 20 歳以上
- 3) 患者自身により文書により同意を得られた患者
注) 患者自身により同意を得たが、神経症状等で署名が出来ない場合は、代筆者による署名可とする。

症例の除外基準は、以下の基準に1つでも該当する症例は除外とする

- 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、身の回りのこともできない）の患者

（倫理面での配慮） ProGEAR研究計画は、国立循環器病センター倫理委員会で審議され承認を受けた。ProGEAR研究参加者は、研究目的などを説明したうえで、書面にて同意をいただく。

C. 研究結果

平成19年の1年間に国立循環器病センターCCUに入院した患者のうち、急性心筋梗塞の患者を対象にProGEAR研究のスクリーニングを行い、選択基準に合致し、除外基準に抵触しない症例は54例であった。このうち、PCI予定2例、他院へ通院予定1例、併用禁止薬追加予定1例を除いた50例に同意説明を行った。2名の方から同意が得られず、48名の方から同意を頂き研究への登録を行った。また、不安定狭心症の患者を対象にスクリーニングしたところ、選択基準に合致し、除外基準に抵触しない症例は41例であった。このうち、コンプライアンス不良などの理由で主治医が不適と判断6例、他の臨床研究に参加中2例を除いた33例に同意説明を行った。2名の方から同意が得られず、31名の方から同意を頂き研究への登録を行った。

登録患者には血小板凝集能検査（コラーゲンとアラキドン酸）、血清トロンボキサンB2、尿中11-デヒドロトロンボキサンB2の測定、ずり応力下血小板血栓形成能検査を行い、COX-1の機能を評価した。登録後2年間の患者追跡を行い、イベント（脳梗塞、一過性脳虚血発作、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）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ため、現在経過観察中である。

D. 考察

心筋梗塞や脳梗塞の2次予防としてアスピリンが投薬されるが、服薬にもかか

わらず、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、ProGEAR研究では症例選択基準は厳密に設定し、アスピリンの効果を正確に評価できる研究デザインとした。CCUでは平成18年に96例（急性心筋梗塞59例、不安定狭心症37例）、平成19年に79例（急性心筋梗塞48例、不安定狭心症31例）、総計175例（急性心筋梗塞107例、不安定狭心症68例）の登録を行った。

E. 結論

国立循環器病センターCCU部門の平成19年の1年間の患者を対象に、ProGEAR研究の選択基準に合致する患者の症例登録を進め、79例（急性心筋梗塞48例、不安定狭心症31例）の登録を行った。現在、これら患者の経過を追跡している。

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

ProGEAR study研究データマネジメントおよび解析に関する研究

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 室員
研究協力者 米本 直裕 京都大学大学院医学研究科医療統計学 院生

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うとともに、症例数に関する検討を行った。

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研究実施中に、進捗管理、データの管理を適切に行い、研究進行をモニタリングする。

B. 研究方法

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。また、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

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、21施設、97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。2008年2月までに19施設から537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ヶ月後・1年後、(3)1年6ヶ月後・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。収集されたデータの内容について、症例報告書と入力に対する確認を開始した。

研究の進捗に関し、前年度の状況から本研究登録者の二次イベント発症が予想より高いのではないかと考えられ

たこと、また、昨年の自治医科大学からのアスピリンレジスタンスに関する報告（J Thromb Haemost 2006; 4: 1271-1278）では、二次イベントに関するハザード比が8と報告されたことを鑑み、2006年3月までの状況で症例数の再検討を行った。この時点での登録例数は295名であり、そのうち中止例は20例であった。これらの症例の総観察人年は173人年であり、平均観察年は0.59年であった。イベントは13件発生しており、発生頻度は75件/1000人年となり、2年間で100人追跡するとイベントが15件発生することに該当する。したがってアスピリンレジスタンス頻度を20%、ハザード比を2, 3, 4とし、登録数600例を想定すると、検出力は68%、95%、99%と計算された。そこで、平成19年7月20日の班会議で症例登録数に関して協議し、当初の予定の研究期間終了の9月から3月までに延長し、600例を目標とすることとした。また、目標症例数を収集するために新たに3施設が研究に参加した。

その後、2007年11月30日までに集積されたデータで症例数を再度検討した。登録例数は496人、中止例は合計43例、総観察人年は443人年、平均観察年は0.89年であった。エンドポイントとなるイベントは28件発生しており、発生頻度は63件/1000人年となり、これは2年間で100人追跡するとイベントが13件発生することに該当する。この状態は、先に検討した状態と大きく変わることはなく、研究継続に問題はないと考えられた。

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において、研究の質を確保するために、進捗管理、データの管理を行った。今後は、登録例に対する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。特に開始時のデータについては速やかに確認し、開始時データの解析を実施予定である。

研究の進捗に伴い実施した症例数の検討では、アスピリンレジスタンスの頻度を20%、ハザード比を2, 3, 4として目標症例数を600例とした。近年報告されたアスピリンレジスタンスに関するメタアナリシス（BMJ2008; 336: 195-198）では、アスピリンレジスタンスの頻度は28%、心血管イベントの発生が28%、死亡が5.7%であったことを考慮しても、目標症例数の設定は妥当と考えられた。

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に、進捗管理、データの管理を行い、症例数に関する検討を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 宮田敏行, 宮下光太郎, 宮田茂樹,
嘉田晃子, 長束一行. 抗血小板並
びに抗凝固薬の標準化に関する遺
伝子解析研究. **脳卒中** 29(6):
721-725. 2007.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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 神経内科学講座 教授

研究協力者 山崎 昌子 東京女子医科大学 神経内科学講座 講師

研究要旨

脳梗塞ならびに急性冠症候群の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。対象者には十分なインフォームドコンセントを行った上で、血小板凝集能、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、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、症例報告書を作成する。また、これに並行して、血小板機能検査からアスピリンの抗血栓作用を検討した。

A. 研究目的

アスピリンは、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、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になっている薬剤である。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100 mg 一錠）で治療がなされることが多いので、適切な評価系を用いて効果を判定し、患者個人に適した投薬を行うことで、さらに治療効果が増加する可能性が指摘されている。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。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。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と考えられる。

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。

また、アスピリンレジスタンスは一般的にはアスピリンによる血小板活性化の抑制がみられないため血管イベントが予防できない状態と考えられていることから、アスピリンが血小板凝集能と血小板活性化マーカーにおよぼす影響について検討した。

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年半とし、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 B_2 量、尿中11-デヒドロトロンボキサン B_2 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。

(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。

アスピリンが血小板凝集能と血小板活性化マーカーにおよぼす影響については、東京

女子医科大学神経内科にてアスピリン投与中の頸動脈狭窄症例において、シロスタゾールを併用する前後に血小板凝集能と血小板活性化マーカーを測定した結果を比較し検討した。

C. 研究結果

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し18名の登録を行った。血小板凝集能は、凝集惹起物質としてアラキドン酸0.3 mg/mlおよび0.5 mg/ml、コラーゲン1.0 μ g/mlおよび4.0 μ g/mlで測定した。血清トロンボキサン B_2 量や尿中11-デヒドロトロンボキサン B_2 濃度を測定した。尿中11-デヒドロトロンボキサン B_2 濃度は尿中クレアチニン値で補正を行った。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。

東京女子医科大学神経内科の頸動脈狭窄症例で、アスピリン81または100mg/日を投与中にシロスタゾール200mg/日の併用を行ったところ、アラキドン酸、コラーゲンやアデノシン二リン酸(adenosinediphosphate : ADP)刺激による血小板凝集能にはシロスタゾール併用前後で変化が認められなかったが、p-セレクチンはシロスタゾール併用後に低下した。これは、アスピリンによる血小板凝集抑制作用がシロスタゾール併用の影響が不明となるほど強力であるのに対し、血小板活性化抑制は弱く、シロスタゾール併用の影響によってp-セレクチンが低下したこと

を示唆していると考えられる。

D. 考察

本研究は、脳梗塞ならびに急性冠症候群の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の実態を明らかにするための多施設共同前向き観察研究である。アスピリンの抗血小板薬としての効果を明確に示すため、他の抗血小板薬の併用やワルファリンの併用は除外した。したがって、本研究によりアスピリンによる抗血小板効果だけを観察できるという利点があり、明確にアスピリンレジスタンスの実態が明らかになると考えられる。抗血小板薬としてADP受容体に対して作用するチエノピリジン系抗血小板薬の使用が増加しつつあるが、アスピリンに比べてこれらの薬剤は高価である。アスピリンレジスタンスの適切な評価方法と、明確な診断基準、病態が明らかになれば、安価なアスピリンの安全・安心な服薬に繋がるものと期待される。

また、東京女子医科大学神経内科での血小板凝集能と血小板活性化マーカーの測定結果からは、アスピリンにより血小板凝集能が抑制されても血小板活性化抑制が不十分である可能性が示唆された。これには内皮傷害が関与していると考えられ、アスピリンが内皮機能改善作用に乏しいことがアスピリンレジスタンスに関与している可能性も考えられる。

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ると共に、臨床情報や血小板凝集能などのパラメータを収集した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Uchiyama S, Ozaki Y, Satoh K, Kondo K, Nishimaru K: Effects of sarpogrerate, a 5-HT(2A) antagonist, on platelet aggregation in patients with ischemic stroke: clinical-pharmacological dose-response study. *Cerebrovasc Dis* 24: 264-276, 2007.

2. 学会発表

1. 山崎昌子、内山真一郎、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32回日本脳卒中学会総会**、福岡、2007

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