

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
総合脳卒中センター 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
総合脳卒中センター 神経内科 医師

研究協力者 湊 久子 東京都保健医療公社 荏原病院
臨床試験管理センター CRC

小林 文 東京都保健医療公社 荏原病院
臨床試験管理センター CRC

田部田 友子 東京都保健医療公社 荏原病院
臨床試験管理センター CRC

増田 千夏 東京都保健医療公社 荏原病院
臨床試験管理センター CRC

研究要旨

脳梗塞の二次予防療法としてアスピリン投与を受けている患者群において、アスピリンレジスタンスに対する最適の薬効評価方法、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 B_2 量、尿中11-デヒドロトロンボキサン B_2 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と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ため、適切な評価系を用いて薬効を判定し、患者個人に適した用量調整を行うことで、さらに治療効果が向上する可能性が指摘されている。実際、アスピリンの効果には個人差があり、通常

投与量では臨床的効果が十分でない患者群を「アスピリンレジスタンス」と呼び、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、未だその標準的な評価方法、明確な診断基準、病態が明らかではないために、現時点で、臨床の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の意見も強い。これは上述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（心原性脳塞栓症を除く）／TIAの二次予防療法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、その他血栓塞栓イベントの発症、

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。当院の倫理委員会での研究計画の承認を経て、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

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現時点で13例の登録を行った。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。

D. 考察

本研究は、脳梗塞の二次予防療法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。

ADP受容体に対して作用するチア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有効性、安全性に繋がるものと期待される。

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

なし

2. 学会発表

1. 長尾毅彦, 原 啓子, 小林美紀ほか.
血液凝固検査は血栓溶解療法の効果を予測できるか? 第2回日本脳卒中学会総会. 2007年3月福岡.

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

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 循環器・腎臓・脳卒中内科学講座 助教
研究協力者 河野 雅和 香川大学医学部 循環器・腎臓・脳卒中内科学講座 教授
納谷 貴之 香川大学医学部 循環器・腎臓・脳卒中内科学講座 医員
大北 弘幸 香川大学医学部 循環器・腎臓・脳卒中内科学講座 医員
大黒真由美 香川大学医学部 循環器・腎臓・脳卒中内科学講座 C R C

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 B_2 量、尿中11-デヒドロトロンボキサン B_2 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。

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5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。

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ア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。

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. Hosomi N, Naya T, Kohno M, Kobayashi S, Koziol JA, The Japan Standard Stroke Registry Study Group: Efficacy of anti-coagulant

treatment with argatroban on
cardioembolic stroke. *J Neurol.*
254: 605-612. 2007

- 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

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
神経内科学講座 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
神経内科学講座 院生

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100mg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。

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2名について登録の同意を得た。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。

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ア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。

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. 山脇健盛. 脳血栓急性期にアスピリンとオザグレルはどう使い分けるか. 岡本幸市, 棚橋紀夫, 水澤英洋 (編) **EBM 神経疾患の治療**. 中外医学社, 東京. 2007. pp.10-14.
2. 山脇健盛. 超急性期脳梗塞の治療.

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

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 脳卒中医学講座 教授
研究協力者 井口 保之 川崎医科大学 脳卒中医学講座 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。

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。

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2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。

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ア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。

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. Kimura K, Iguchi Y, Inoue T, Shibazaki K, Matsumoto N, Kobayashi K, Yamashita S. Hyperglycemia independently increases the risk of early death in acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci.* 255: 90-94. 2007

2. Kimura K. Response to "Comments on hyperglycemia in acute phase of spontaneous intracerebral

- hemorrhage (sICH)" by Dr Godoy et al. *Neurol Sci.* 263: 229-230. 2007
3. Ueno Y, Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, Inoue T, Urabe T. Right-to-left shunt may contribute to lacunar stroke patients without hypertension and diabetes. *Neurology. Neurology.* 68: 528-531. 2007
 4. Iguchi Y, Kimura K. Neurological picture. A case of brain embolism during catheter embolisation of head arteriovenous malformation. What is the mechanism of stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 78: 81. 2007
 5. Iguchi Y, Kimura K, Inoue T, Ueno Y, Sunada Y: Diffusion-weighted magnetic resonance images in a patient with neuropsychiatric lupus. *J Clin Neurosci.* 14: 273-275. 2007
 6. Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Ueno Y, Shibazaki K, Iwanaga T, Inoue T: In-hospital onset ischemic stroke may be associated with atrial fibrillation and right-to-left shunt. *J Neurol Sci.* 254: 39-43. 2007
 7. Iwanaga T, Iguchi Y, Shibazaki K, Inoue T, Kimura K: Paradoxical brain embolism in an acute stroke. *J Neurol Sci.* 254: 102-104. 2007
 8. Ueno Y, Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, Inoue T, Hattori N, Urabe T. T Mobile Aortic Plaques Are a Cause of Multiple Brain Infarcts Seen on Diffusion-Weighted Imaging. *Stroke.* 38: 2470-2476. 2007
 9. Iguchi Y, Kimura K, Tateishi Y, Shibazaki K, Iwanaga T, Inoue T Microembolic signals are associated with progression of arterial lesion in Moyamoya disease: A case report. *J Neurol Sci.* 260: 253-255. 2007
 10. Shibazaki K, Iguchi Y, Inoue T, Ueno Y, Kimura K Serial contrast saline transcranial Doppler examination in a patient with paradoxical brain embolism associated with pulmonary embolism. *J Clin Neurosci.* 14: 788-791. 2007
 11. Shibazaki K, Iguchi Y, Kimura K, Wada K, Ueno Y, Sunada Y: Paradoxical brain embolism associated with HCV-related type II mixed cryoglobulinemia. *J Clin Neurosci.* 14: 780-782. 2007
 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

アスピリンレジスタンスの実態に関する研究

研究協力者 齋藤 こずえ 奈良県立医科大学 神経内科 助教
分担研究者 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。

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100mg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。（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

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、コラーゲン1.0 μg/mlで測定した。血清トロンボキサンB₂量や尿中11-デヒドロトロンボキサンB₂濃度を測定した。尿中11-デヒドロトロンボキサンB₂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。

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ア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。

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
なし
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

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	センター長
研究協力者	北山 次郎	国立病院機構福岡東医療センター	医 長
	前田 亘一郎	国立病院機構福岡東医療センター	医 師
	中村 麻子	国立病院機構福岡東医療センター	医 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、血清トロンボキササン B_2 量、尿中11-デヒドロトロンボキササン B_2 量を測定し、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、血清トロンボキササン B_2 量、尿中11-デヒドロトロンボキササン 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

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4名の登録を行っ

た。尿中11-デヒドロトロンボキササン 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。

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ア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。

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
なし
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

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センター 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センター 医長
千葉 恵 中村記念病院治験管理室 CRC
藤井 亮 中村記念病院治験管理室 CRC

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。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30名の登録を行った。院内CRCを研究協力者として参画させて、登録6ヶ月後、1年後、1年6ヶ月後、2年後に患者追跡を行い、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

ProGEAR研究は、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)