

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こととした。

症例登録業務を円滑に進めるため、3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。遺伝子解析は、国立循環器病センターで行うこととし、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」を遵守し、当施設の倫理審査委員会で研究計画の承認を得た後、書面による同意を得た上で研究を進めた。

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30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。登録患者については、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。

また、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

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として組織された。登録患者の選択では、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例は除外された。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ことが医療経済的に問題である。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。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推進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、十分に組み込まれていないのが現状である。本研究は、患者の追跡が長期間に及ぶ臨床研究となるため、当施設では研究開始に合わせて、院内CRCが業務を分担する態勢を整えたが、臨床研究に対する院内CRCの参画は研究の質を維持向上させるために極めて重要と考えられる。

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。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. 論文発表

1. 中川原譲二: 脳虚血とSPECT **脳神経外科ジャーナル** 16: 753-761. 2007
2. 中川原譲二: 脳梗塞急性期の迅速画像診断と血栓溶解療法の適応決定 **インターベンション時代の脳卒中学** (改訂 第2版) 下: pp25-28. 東京, 日本臨牀社, 2007
3. 中川原譲二: 国内第Ⅲ相治験 **J-ACT 脳梗塞rt-PA静注療法実践ガイド**: pp25-28. 東京, 診断と治療社, 2007

2. 学会発表

1. 中川原譲二: 臨床脳虚血の脳循環代謝と血行再建術の適応 第27回日本脳神経外科コンgres総会 平成19年5月 仙台
2. 瀬尾善宣, 原敬二, 上山憲司, 片岡丈人, 大里俊明, 中川原譲二, 中村博彦 脳虚血症状で発症した急性胸部大動脈解離の4症例: t-PA時代の危険性 第32回日本脳卒中学会総会 平成19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 一色 高明 帝京大学医学部 内科学講座 教授
研究協力者 石川 秀一 帝京大学医学部 内科学講座 助手

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1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
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 北川 一夫 大阪大学大学院医学研究科 神経内科学講座 准教授
研究協力者 藤堂 謙一 大阪大学大学院医学研究科 病態情報内科学講座 院生
小村 江美 大阪大学大学院医学研究科 病態情報内科学講座 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 $10万/\mu l$ 以下もしくは $45万/\mu l$ 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13名の登録を行った。血小板凝集能は、凝集惹起物質としてコラーゲン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

1. Kitagawa K, Hougaku H, Yamagami Y, Hashimoto H, Itoh T, Shimizu Y, Takahashi D, Murata S, Seike Y, Kondo K, Hoshi T, Furukado S, Abe Y, Yagita Y, Sakaguchi M, Tagaya M, Etani H, Fukunaga R, Nagai Y, Matsumoto M, Hori M, for the OSACA2 Study Group. (2007) Carotid Intima-Media Thickness and Risk of

Cardiovascular Events in High-Risk Patients - Results of the Osaka Follow-up Study for Carotid Atherosclerosis 2 (OSACA2 Study) - *Cerebrovasc Dis*, 24: 35-42. 2007.

2. 学会発表

1. 北川一夫、山上宏、橋本弘行、伊藤泰司、清水義臣、高橋大介、金藤公人、坂口学、寶学英隆、堀正二。心血管イベント高リスク患者における頸動脈硬化重症度評価の意義—OSACA2研究—。第32回日本脳卒中学会（2007年3月）。

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 古井 英介 財団法人広南会広南病院 脳血管内科 医長
研究協力者 山田 豊子 財団法人広南会広南病院 検査部 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7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
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

研究分担者 荻尾 七臣 自治医科大学医学部内科学講座
循環器内科学部門講座 教授
研究協力者 大森 司 自治医科大学医分子病態治療研究センター
分子病態研究部 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 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4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

1. Yano Y, Ohmori T, Hoshide S, Madoiwa S, Yamamoto K, Katsuki T,

Mitsuhashi T, Mimuro J, Shimada K, Kario K, Sakata Y: Determinant of thrombin generation, fibrinolytic activity and endothelial dysfunction in dual antiplatelet therapy: involvement of factors other than platelet aggregability in Virchow's triad. *Eur Heart J* (in press).

2. 学会発表

1. 矢野 裕一郎, 大森 司, 星出 聡, 窓岩 清治, 山本 啓二, 勝木 孝明, 三橋 武司, 三室 淳, 島田 和幸, 苅尾 七臣, 坂田 洋一: 抗血小板併用療法時のトロンビン産生, 線溶活性, 内皮細胞障害の規定因子
第30回日本血栓止血学会学術集会, 三重, 2005年11月15-17日.

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 和田 英夫 三重大学大学院医学研究科
病態解明医学講座臨床検査医学分野 准教授

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

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	海北 幸一	熊本大学大学院医学薬学研究部	循環器病態学	講師
研究協力者	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
	杉山 正悟	熊本大学大学院医学薬学研究部	循環器病態学	准教授
	小島 淳	熊本大学大学院医学薬学研究部	循環器病態学	助教
	松川 将三	熊本大学大学院医学薬学研究部	循環器病態学	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1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

なし