

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 田中 啓治 日本医科大学付属病院 集中治療室 教授
研究協力者 山本 剛 日本医科大学付属病院 集中治療室 助教

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 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 服部 晃 佐渡総合病院 内科 院長
研究協力者 三瓶 一弘 佐渡総合病院 神経内科 部長

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2名（計3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 μg/ml および4.0 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	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	助教・医員
	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	助教・医員

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。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。血清トロンボキササン B_2 量や尿中11-デヒドロトロンボキササン B_2 濃度を測定した。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 鏡谷 武雄 北海道脳神経外科記念病院 脳神経外科 医長

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8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 μg/mlおよび4.0 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 滝内 伸 東宝塚さとう病院 循環器科 部長
研究協力者 生島 雅士 東宝塚さとう病院 循環器科 医長
金山 彩子 東宝塚さとう病院
コメディカル部 臨床検査室 室長

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22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

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

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	<i>EBM 神経疾患の治療</i>	中外医学社	東京	2007	10-14

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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.	<i>Cerebrovasc Dis.</i>	23	109-116	2007
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	<i>Cerebrovasc Dis.</i>	24	289-295	2007
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.	<i>Circulation</i>	115 (19)	2481-2489	2007
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.	<i>J Cardiovasc Electrophysiol.</i>	18 (4)	415-421	2007
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.	<i>Am J Cardiol.</i>	100 (4)	649-655	2007

Uchiyama S, Ozaki Y, Satoh K, Kondo K, Nishimaru K	Effects of sarpogregrate, a 5-HT(2A) antagonist, on platelet aggregation in patients with ischemic stroke: clinical-pharmacological dose-response study.	<i>Cerebrovasc Dis.</i>	24	264-276	2007
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.	<i>J Neurol.</i>	254	605-612	2007
山脇健盛	超急性期脳梗塞の治療.	<i>Journal of Integrated Medicine</i>	17	683-685	2007
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	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)	<i>Cerebrovasc Dis.</i>	24	35-42	2007
Yano Y, Ohmori T, Hoshide S, Madoiwa S, Yamamoto K, Katsuki T, Mitsunashi 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.	<i>Eur Heart J.</i>		in press	2008

IV. 研究成果の 刊行物・別刷り

3. 脳血栓症急性期にアスピリンとオザグレルはどう使い分けるか

1 序論

血小板は脳血栓症の発症に深く関与し、また脳血栓症急性期には血小板が活性化されさらに循環障害を助長し、梗塞巣を拡大させると考えられている。急性期の抗血小板療法は理にかなった治療法といえ、その有効性が示されている。

2 指針

現在わが国で脳血栓症急性期に用いられている抗血小板薬としては、アスピリンとオザグレルナトリウムがある。アスピリンは世界的規模の臨床試験が行われエビデンスが示されている。一方、オザグレルナトリウムはわが国でのみ二重盲検試験が行われ、有効性は確認されているが、外国では使用されていない。アスピリンとオザグレルを直接比較した試験はない。

3 参考文献

1) IST (International Stroke Trial)¹⁾

目的: 脳梗塞急性期におけるアスピリンおよびヘパリンの効果が検討された。

対象: 発症後 48 時間以内の急性期脳梗塞患者 19,435 例がエントリーされた。

治療: アスピリン 300 mg 経口 (不可能な場合は、経管、経直腸、経静脈) 投与 (9,720 例) 群と、非投与群 (9,745 例) に分けられ、それぞれの群の中でさらにヘパリン投与群 (1 回 5,000 単位×2/日群または 12,500 単位×2/日群) とヘパリン非投与群、すなわち 6 群に分けられた。それぞれの薬剤投与期間は 2 週間である。一次評価項目は 14 日以内の死亡率と 6 カ月後の死亡または要介助の割合である。

結果: アスピリンに関してのみの結果をみると、14 日以内の死亡率は、アスピリン群で 9.0%、非投与群で 9.4% と、アスピリン群で少なかったが統計学的に有意ではなかった。6 カ月後の死亡または要介助の割合は、アスピリン群で 61.2%、非投与群で 63.5% と、やはりアスピリン群で少なかったが有意ではなかった。しかしベースラインの重症度を補正すると、その差は有意 ($2 p=0.03$) であった。14 日以内の脳梗塞再発は、アスピリン群で有意に少なく (2.8% 対 3.9%)、出血性脳卒中は差がなく (0.9% 対 0.8%)、その結果死亡または非致死性脳卒中の割合は有意に少なかった (11.3% 対 12.4%)。脳以外の部位での出血性合併症もヘパリンを使用しなかった群では、有意な増加はみられなかった。

結論: 発症 48 時間以内の脳梗塞に対するアスピリン 300 mg の投与は有効である。