

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 5 月 1 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591062

研究課題名(和文)急性冠症候群におけるCYP2C19機能喪失遺伝子の迅速検出と至適薬物治療法の確立

研究課題名(英文)Rapid detection of CYP2C19 reduced-function gene polymorphism and the establishment of optimal medical therapy in patients with acute coronary syndrome

研究代表者

海北 幸一(Kaikita, Koichi)

熊本大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：30346978

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：緊急冠動脈インターベンションを施行する急性心筋梗塞患者において、CYP2C19遺伝子多型を簡便に検出できる簡易測定器(Spartan RX CYP2C19 DNA testing system)にて迅速に遺伝子多型を検出し、抗血小板剤とその投与量を選択し、経時的な血小板凝集能、各種関連マーカーの推移と予後との関連性を検討した。目標症例150例を設定し、前向き介入研究を開始し、平成27年4月末日の時点で108例を登録した。現時点で、上述のマーカーの測定が進行中であり、目標例数に達した時点で、データ解析を開始する予定である。

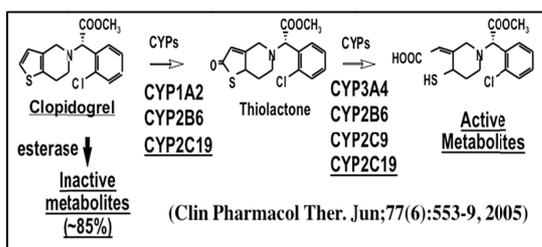
研究成果の概要(英文)：In patients with acute myocardial infarction undergoing emergent percutaneous coronary intervention, we investigated CYP2C19 gene variants by using Spartan RX DNA testing system, determined the dose of antiplatelet agents, and then examined the relation between on-clopidogrel platelet aggregation, the related biomarkers and the prognosis in those patients. We aimed for 150 patients as a prospective interventional study, and enrolled 108 patients as of April 2015. We plan to start data analysis after the measurement of the above-mentioned biomarkers is finished in all enrolled patients.

研究分野：医歯薬学

キーワード：循環器・高血圧 遺伝子

1. 研究開始当初の背景

急性冠症候群に対する急性期の侵襲的治療として、PCI は血栓性閉塞が生じた責任冠動脈病変に対する再灌流療法として確立され、虚血心筋の救済、生命予後の改善に有用な治療法となっている。急性冠症候群の発症には、冠動脈プラーク破綻とその後の冠動脈内血栓形成が重要であるが、この過程において血小板は中心的な役割を果たしている。2001年に公表された PCI-CURE study では、急性冠症候群における PCI に対して、2 剤の抗血小板剤（アスピリン+クロピドグレル）を中心とした抗血栓療法が検討されており、治療成績の向上とその後の心血管イベントが減少することが明らかとなった (Mehta SR, et al. Lancet 358: 527-33, 2001)。また、安定労作狭心症例における PCI に際しても、十分な抗血小板療法を施した上での PCI 施行により、その安全性が向上している。PCI 施行後の再狭窄率に対しても、従来の Bare metal stent (BMS) に比較すると、薬剤溶出性ステント (Drug Eluting Stent: DES) の植え込み症例では再狭窄率が格段に減少することが報告されている (Moses JW et al. N Engl J Med. 349:1315-1323, 2003.)。しかし、その一方で、ステント植え込み後の内膜修復の遅れによる遅発性ステント血栓症も危惧されており、この点においても、上述したようなステント植え込み後の効果的な抗血小板療法がさらに重要となることが予想される。近年において、PCI 後の抗血小板療法として重要な役割を果たしているチエノピリジン系抗血小板剤（チクロピジン、クロピドグレル）には、低反応性例（プアレスポnder）が存在することが示されており、PCI 後の血栓性イベントとの関連性が危惧されている (Muller I et al. Thromb Haemost 89:783-7, 2003, Cuisset T et al. J Am Coll Cardiol. 48:1339-45, 2006)。チエノピリジン系抗血小板剤であるクロピドグレルは、アスピリンとならび PCI 後の抗血小板療法として確立された治療法である。下図のように、クロピドグレルは CYP2C19 を中心とした代謝酵素により活性代謝物になり、ADP 受容体拮抗薬として作用するが、最近、CYP2C19 の遺伝子多型がクロピドグレルの低反応性に関与していることが指摘されている。実際、当施設にて PCI 施行した冠動脈疾患例において、CYP2C19 機能喪失遺伝子を有するいわゆるキャリア症例（相同染色体に少なくとも一箇所機能喪失遺伝子を有する症例）は全体の 65% 程度存在し、これは欧米（約 30%）と比較しても 2



倍以上の割合である (Yamamoto K, Kaikita K, Ogawa H et al. J Cardiol. 57:194-201, 2010, Ono T, Kaikita K, Ogawa H et al. Thromb Res. 2011 in press)。上述のように応募者の所属する施設は、虚血性心疾患例における血小板活性化や凝固線溶系関連マーカーの検討を多数報告しており、当分野における基礎、臨床研究においては中心的な役割を果たしている施設である。最近では、血小板粘着の初期の段階で促進的に作用する von Willebrand Factor (VWF) の切断酵素である、VWF 切断酵素 (ADAMTS13) の虚血性心疾患患者における血中濃度の推移について報告している (Kaikita K, Ogawa H et al. J Thromb Haemost 11:2490-2493, 2006, Matsukawa M, Kaikita K, Ogawa H et al. Am J Cardiol, 100:758-763, 2007, Fuchigami S, Kaikita K, Ogawa H et al. Thromb Res 122:618-623, 2008, Miura M, Kaikita K, Ogawa H et al. Thromb Haemost 103:623-629, 2010)。

また、ごく最近、安定労作狭心症 PCI 施行例において、CYP2C19 機能喪失遺伝子多型の頻度、および簡易キットである VerifyNow システムを用いた血小板凝集能測定により、機能喪失遺伝子キャリア例では、血小板凝集能抑制効果が有意に減弱していることを証明し、さらに CYP2C19 機能喪失遺伝子キャリアのリスクを回避できる血小板凝集能の値を ROC 解析により決定した (Ono T, Kaikita K, Ogawa H et al. Thromb Res. 128:e130-6, 2011)。

今回は、急性冠症候群例において、CYP2C19 遺伝子多型を簡便に検出できる簡易測定器 (Spartan RX CYP2C19 DNA testing system) を用い、急性冠症候群例の PCI 施行時に、迅速に CYP2C19 遺伝子多型を同定し、抗血小板剤の選択とその投与量を検討することで、その後の心血管イベントリスクを軽減する有効な抗血小板療法を確立する。よって、当研究を展開することは、特に CYP2C19 機能喪失遺伝子キャリアの頻度が高い日本人にとっては大いに有意義な研究であると考え、今回の研究を発案するに至った。

2. 研究の目的

急性冠症候群例において経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 施行時に投与される抗血小板剤（クロピドグレル）の低反応性が、その代謝酵素である CYP2C19 遺伝子多型の存在と関連しており、その後の心血管イベント増加に寄与することが報告されている。特に日本人では欧米人に比べて CYP2C19 プアメタボライザーが多いため（日本人 約 18~23%、欧米人 約 3~4%）、日本人の急性冠症候群患者における CYP2C19 遺伝子多型と、血小板凝集能、血小板関連マーカーおよび心血管イベントとの関連性を検討することは、今後、急性冠症候群における PCI 施行症例の抗血小板剤を選択する上で大変重要な研究になるものと考えらる。

本研究では、CYP2C19 遺伝子多型を簡便に検出できる簡易測定器 (Spartan RX CYP2C19 DNA testing system) を用い、急性冠症候群例の PCI 施行時に、迅速に CYP2C19 遺伝子多型を同定し、抗血小板剤の選択とその投与量を検討することで、その後の心血管イベントリスクを軽減する有効な抗血小板療法を確立する。

### 3. 研究の方法

本研究では、緊急心臓カテーテル検査に伴い primary PCI を施行する急性冠症候群患者において、クロピドグレルの初期投与時に CYP2C19 遺伝子多型を簡便に検出できる簡易測定器 (Spartan RX CYP2C19 DNA testing system) を用い、約 1 時間以内に CYP2C19 機能喪失遺伝子の有無を同定し、抗血小板剤の選択とその投与量を検討することで、その後の心血管イベントリスクを回避した、有効な抗血小板療法を確立する。また、VerifyNow System による血小板凝集能の簡易測定や、血小板関連マーカーも経時的に測定し、CYP2C19 機能喪失遺伝子キャリア群における血小板凝集能抑制効果の減弱や血小板関連マーカーの変動がその後の心血管イベントに及ぼす影響について検討する。この研究により、急性冠症候群における primary PCI 後の新しい抗血小板療法のプロトコルが確立する可能性がある。

(平成 24 年度の研究計画)

(1) 対象：緊急心臓カテーテル検査にて primary PCI を施行する急性冠症候群患者。年齢 20 才以上で性別は問わない。目標症例数：150 例

(2) 除外対象者：血小板機能に影響があると思われる下記疾患患者とする。

動静脈血栓塞栓症 (深部静脈血栓症、脳梗塞：1 年以内)、心房細動、膠原病、DIC、敗血症、重症感染症、悪性腫瘍など予後不良と思われる疾患、多枝病変で PCI を後日施行する患者

・下記薬剤服用者 ワーファリン、ステロイド、血栓溶解剤、アスピリン以外の抗血小板剤 (パナルジン、サルポグレラート、ペルサンチン、EPA 等)

・重篤な肝・腎疾患を有する患者：肝炎 (ウイルス性、薬剤性、他)、GOT、GPT: 2 倍以上、血清クレアチニン値: 2.0mg/dl 以上

(3) 方法：対象患者、あるいは血行動態が不安定などの理由から直接患者本人からの同意取得が困難な場合には家族から文書による同意を得た後、肘静脈あるいは、PCI 施行時のシース挿入部より採血を行う。また、右図のように、口腔粘膜より組織を採取し、CYP2C19 遺伝子多型を簡便に検出できる簡易測定器 (Spartan RX CYP2C19 DNA testing system) を用い、CYP2C19 機能喪失遺伝子の有無を検出する。その後、血小板凝集能、血小板粘着能、血漿 VWF 抗原濃度、血漿 ADAMTS13 抗原濃度、C40 ligand、soluble P- Selectin、

IL-6、VASP 等の血小板関連マーカー、CK-MB、高感度 Troponin T 等の心筋傷害マーカーおよび高感度 CRP 等の経時変動を測定する。

(4) 血小板凝集能、血小板粘着能の測定：血小板凝集能は、従来当施設で施行している光透過法 (ADP 20  $\mu$ M 惹起) と、全血で測定可能な簡易型測定システム (VerifyNow) を用い施行する。両測定法とも、当施設にて安定した血小板凝集能測定値を示すことが確認されており、有用な測定法と考えられる。血小板粘着能の測定は、コラーゲンビーズカラム法を用いて、コラーゲンビーズの通過前後の全血中の血小板数から算出する。

(5) 各種血小板関連マーカーの測定：血漿 VWF、ADAMTS13 濃度においては、クエン酸入りの採血管に採取後直ちに遠心し血漿成分を取り、検体測定まで -80 度にて保存する。血漿 VWF、IL-6、sP-Selectin、CD40L、sICAM-1 濃度は、サンドイッチ ELISA キットを用い測定し、高感度 Troponin T、Troponin I、高感度 CRP 濃度、CK-MB、BNP の測定は院内の中央検査部で施行する。

(6) CYP2C19 遺伝子多型の解析について：遺伝子解析は *in vitro* で行われるので被験者への危険はない。また、個人情報、匿名化され、研究成果を公表する際には、個人が特定される形では公表しないため、遺伝子解析結果の漏洩は起こらず、漏洩に伴う不利益も生じない。遺伝子解析用試料は、個人情報管理者の補助者が被験者の氏名等と関わりのない記号や番号 (以下、匿名化番号と記載する) に置き換え匿名化する。個人情報管理者の補助者は被験者氏名と匿名化番号の対応を示した匿名化番号対応表を作成して適切に保管し、第三者機関に提供することはない。ただし資料は連結可能匿名化の状態管理するため、遺伝子解析が実施され、被験者本人がその結果の開示を希望された場合、担当医が説明することは可能である。遺伝子解析用試料は匿名化後解析される。当施設のゲノム倫理委員会にも本研究のプロトコルを提出し、本研究の承認を得る予定である。

(平成 25、26 年度の研究計画)

(1) 症例登録の継続：平成 24 年度に引き続き、急性冠症候群症例をエントリーし、目標数を達成するよう積極的なスクリーニングを実施する。また、エントリーできた症例の血液サンプルを用い、前年度に引き続き、血小板凝集能、血小板粘着能、血小板関連マーカーや、心筋傷害マーカーの血中濃度を測定し、CYP2C19 機能喪失遺伝子の有無によって選択した治療法の効果を比較検討する。

(2) 各種血小板関連マーカー、心筋傷害マーカーと患者背景との関連：経時採血 (入院時、PCI 翌日、7 日後、1 ヶ月後、6 ヶ月後、1 年後) により得られた血液サンプルからの各種血小板関連マーカーや心筋傷害マーカーの推移と CYP2C19 遺伝子多型を含めた患者背景との間の関連性について統計学的手法を用いて解析する。患者背景については、入院

時の身体所見、採血データ、服薬状況より冠危険因子を抽出することによって検討後、各種血小板関連マーカーや心筋傷害マーカーとの関連性を解析する。

(3)急性冠症候群患者における CYP2C19 遺伝子多型と血栓性合併症を含めた予後との関連：本研究に登録された患者は、可能な限り長期（少なくともクロピドグレル内服期間中）に血栓性合併症を含めた心血管イベントに対する予後調査を実施する予定である。この予後調査により、CYP2C19 機能喪失遺伝子の有無における血小板関連マーカー、心筋傷害マーカーの変動と、血栓性合併症、心血管イベントのリスクとを解析することができる。

#### 4. 研究成果

本研究では、緊急PCIを施行する急性心筋梗塞患者において、CYP2C19遺伝子多型を簡便に検出できる簡易測定器を用い、迅速にCYP2C19遺伝子多型を同定し、抗血小板剤の選択とその投与量を検討することで至適抗血小板療法を確立することが目的であった。

(1)まず、初年度は、Spartan RX CYP2C19 DNA testing systemを購入し、遺伝子多型の検出能力が確実であるか否かを検証した。当科で従来より施行しているPCR法での検出法とSpartan RXでの結果を照合したが、5例中全ての症例で遺伝子多型は一致しており、Spartan RX CYP2C19 DNA testing systemが正確なCYP2C19遺伝子多型検出機器であることを確認した。

(2)次に、本研究に対して、当院の倫理委員会の承認を得た後、当科での急性心筋梗塞症例確保と実際のプロトコルに沿った研究の遂行に着手した。可及的迅速な症例の確保のために、当施設以外に熊本赤十字病院・福岡徳州会病院にも研究の参加を依頼し、当該施設の倫理委員会承認後、症例収集に協力して頂いた。

(3)ST 上昇型心筋梗塞患者が来院され、緊急冠動脈造影後に責任冠動脈に対し、PCI 施行、CCU に入室後、本研究の同意を取得し、口腔粘膜より組織を採取し、Spartan RX を用い、CYP2C19 機能喪失遺伝子の有無を検出した。次に、CYP2C19 機能喪失遺伝子群(Carrier)を、無作為に2群(アスピリン 100mg+クロピドグレル 75mg の通常治療群と、アスピリン 100mg+クロピドグレル 75mg+シロスタゾール 200mg の強化療法群)に無作為割り付けを行った。強化療法群は14日間3剤投与し、以後はアスピリン 100mg+クロピドグレル 75mg の通常治療に戻すプロトコルに設定した。非 CYP2C19 機能喪失遺伝子群(Non-carrier)は通常治療群と同様のプロトコルで加療した。

(4)経過中、血小板凝集能、血漿VWF、soluble P-Selectin、高感度CRP等の血小板関連および炎症マーカー、CK-MB、高感度 Troponin T、Troponin I、BNP等の心筋傷害マーカーの経時変動（PCI後、24時間後、4日後、7日後、14

日後、28日後）を測定した。各マーカーの測定に関しては、購入したELISAキット等の確認作業を行っており、各マーカー共に安定して測定できることが判明した。

(5)当研究の主要評価項目は、遺伝子多型、治療介入による血小板凝集能、凝固マーカー、心筋傷害マーカーの変動、急性冠症候群患者における CYP2C19 遺伝子多型(\*2、\*3、\*17)の頻度とした。二次評価項目は、複合能心血管イベント発症（脳血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳梗塞、狭心症の悪化による入院、結構再建術、心不全による入院、深部静脈血栓症・肺塞栓、下肢末梢血管障害による入院、出血性合併症）として、1ヶ月間経過観察した。現在、主要評価項目、二次評価項目についてデータ収集中である。

(6)当研究の目標症例数を 200 例と設定していたが、症例確保に難渋しており、例数再設定後、150 例に変更した。平成 27 年 4 月 27 日の時点で 107 例が登録されている。研究に関する情報は、熊本大学循環器内科の研究事務局で定期的に管理され、血液サンプルに関しても、定期的に測定され、測定結果は、事務局内で一括して管理している。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 6 件)

1. Nakayama N, Kaikita K, Fukunaga T, Matsuzawa Y, Sato K, Horio E, Yoshimura M, Mizobe M, Takashio S, Tsujita K, Kojima S, Tayama S, Hokimoto S, Sakamoto T, Nakao K, Sugiyama S, Kimura K, Ogawa H. Clinical features and prognosis of patients with coronary spasm-induced non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. J Am Heart Assoc. 3:e000795, 2014. 査読有り
2. Yoshimura H, Kaikita K, Ono T, Iwashita S, Nakayama N, Sato K, Horio E, Tsujita K, Kojima S, Tayama S, Hokimoto S, Ogawa H. Lack of association between peri-procedural myocardial damage and CYP2C19 gene variant in elective percutaneous coronary intervention. Heart Vessels. 2014 PMID: 24781308. 査読有り
3. Horio E, Kadomatsu T, Miyata K, Arai Y, Hosokawa K, Doi Y, Ninomiya T, Horiguchi H, Endo M, Tabata M, Tazume H, Tian Z, Takahashi O, Terada K, Takeya M, Hao H, Hirose N, Minami T, Suda T, Kiyohara Y, Ogawa H, Kaikita K, Oike Y. Role of Endothelial Cell-Derived Angptl2 in Vascular Inflammation Leading to Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis Progression. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 34:790-800, 2014. 査読有り
4. Ogawa S, Katayama T, Kaikita K, Tsukamoto M, Yamamoto E, Yamamuro M,

- Tanaka T, Tsujita K, Kojima S, Tayama S, Hokimoto S, Yamabe H, Indo Y, Endo F, Matsubara H, Ogawa H. A case of chronic thromboembolic pulmonary hypertension complicated with homocystinuria. Intern Med. 53:2605-8, 2014. 査読有り
5. Kaikita K, Ono T, Iwashita S, Nakayama N, Sato K, Horio E, Nakamura S, Tsujita K, Tayama S, Hokimoto S, Sakamoto T, Nakao K, Oshima S, Sugiyama S, Ogawa H. Impact of CYP2C19 polymorphism on platelet function tests and coagulation and inflammatory biomarkers in patients undergoing percutaneous coronary intervention. J Atheroscler Thromb. 21:64-76, 2014. 査読有り
  6. Sato K, Kaikita K, Nakayama N, Horio E, Yoshimura H, Ono T, Ohba K, Tsujita K, Kojima S, Tayama S, Hokimoto S, Matsui K, Sugiyama S, Yamabe H, Ogawa H. Coronary Vasomotor Response to Intracoronary Acetylcholine Injection, Clinical Features, and Long-term Prognosis in 873 Consecutive Patients With Coronary Spasm: Analysis of a Single-Center Study Over 20 Years. J Am Heart Assoc. 2:e000227, 2013. 査読有り
- [学会発表](計 22 件)
1. Kaikita K, Sato K, Nakayama M, Tsujita K, Kojima S, Hokimoto S, Ogawa H. The Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene -786T/C Polymorphism is a Significant Predictive Factor for Myocardial Lactate Production During Acetylcholine-Provoked Coronary Spasm. American Heart Association Scientific Sessions 2014, 2014.11.15-19, Chicago, 米国
  2. Arima Y, Kaikita K, Ono T, Iwashita S, Ito M, Ishii M, Tsujita K, Sakamoto K, Yamamoto E, Tanaka T, Kojima S, Hokimoto S, Ogawa H. A Novel Flow-chamber System for Quantitative Assessment of Whole Blood Thrombogenicity in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. American Heart Association Scientific Sessions 2014, 2014.11.15-19, Chicago, 米国
  3. 海北幸一. <モーニングレクチャー>冠攣縮における最新の話題□冠攣縮薬物誘発試験を再考する□第 62 回日本心臓病学会 学術集会, 2014.9.26-28, 宮城
  4. 海北幸一. <ジョイントシンポジウム>遺伝子多型と抗血小板の効果. 第 36 回日本血栓止血学会学術集会, 2014.5.29-31, 大阪
  5. 海北幸一. < Fireside Seminar 24. 冠攣縮の最新知見>冠微小循環と冠攣縮の新知見. 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会, 2014.3.21□23, 東京
  6. Horio E, Kaikita K, Ogawa H, Oike Y. Vascular Tissue-derived Angiopoietin-like Protein2 Accelerates Atherosclerosis Through Increasing Vascular Inflammation. American Heart Association Scientific Sessions 2013 , 2013.11.16-20, Dallas, 米国
  7. Nakayama N, Kaikita K, Fukunaga T, Matsuzawa Y, Sato K, Horio E, Nakao K, Kimura K, Ogawa H. Clinical Features and Long-term Prognosis in Patients with Coronary Spasm-induced non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome. American Heart Association Scientific Sessions 2013 , 2013.11.16-20, Dallas, 米国
  8. Sato K, Kaikita K, Yoshimura H, Nakayama N, Horio E, Ohba K, Tsujita K, Tayama S, Hokimoto S, Matsui K, Sugiyama S, Yamabe H, Ogawa H. Impact of Acetylcholine-provoked Diffuse Coronary Spasm on Clinical Features and Long-term Prognosis of Patients With Coronary Spasm. American Heart Association Scientific Sessions 2013 , 2013.11.16-20, Dallas, 米国
  9. Kaikita K, Sato K, Nakayama N, Horio E, Yoshimura H, Tsujita T, Kojima S, Tayama S, Hokimoto S, Ogawa H. Acetylcholine-Provoked Myocardial Lactate Production is Frequently Observed in Non-smoking Female Patients With Multivessel Coronary Spasm. American Heart Association Scientific Sessions 2013 , 2013.11.16-20, Dallas, 米国
  10. 海北幸一. <モーニングレクチャー>冠動脈疾患における抗血栓療法 -現状と今後の展望- 第 61 回日本心臓病学会 学術集会, 2013.9.20-22, 熊本
  11. 佐藤幸治, 海北幸一, 中山尚貴, 堀尾英治, 吉村拓巳, 小野敬道, 大庭圭介, 辻田賢一, 小島淳, 田山信至, 掃本誠治, 杉山正悟, 山部浩茂, 小川久雄. 器質的狭窄を合併する冠攣縮性狭心症患者の予後についての検討. 第 61 回日本心臓病学会学術集会, 2013.9.20-22, 熊本
  12. 佐藤幸治, 海北幸一, 中山尚貴, 堀尾英治, 吉村拓巳, 小野敬道, 大庭圭介, 辻田賢一, 小島淳, 田山信至, 掃本誠治, 杉山正悟, 山部浩茂, 小川久雄. 器質的狭窄を合併しない冠攣縮性狭心症患者の予後予測因子についての検討. 第 61 回日本心臓病学会学術集会, 2013.9.20-22, 熊本
  13. Kaikita K, Ono T, Sakamoto T, Nakao K, Oshima S, Ogawa H. <シンポジウム>新たな抗血栓療法の EBM. On-clopidogrel Platelet Aggregation, but Not Coagulation

- and Inflammatory Biomarkers, Predict CYP2C19 Gene Variants in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. 第 77 回日本循環器学会総会・学術集会, 2013.3.15-17, 横浜
14. 海北幸一. <ファイアーサイドシンポジウム>冠攣縮の最新知見. 冠攣縮狭心症の診断と治療に関するガイドライン □改訂のポイント□第 77 回日本循環器学会総会・学術集会, 2013.3.15-17, 横浜
15. Kaikita K, Sato K, Nakayama N, Ogawa H. <ラウンドテーブルディスカッション> 難治性冠攣縮へのアプローチ. Coronary Artery spasm and Recurrent Cardiovascular Complication. 第 77 回日本循環器学会総会・学術集会, 2013.3.15-17, 横浜
16. Nakayama N, Kaikita K, Sato K, Horio E, Tsujita K, Kojima S, Tayama S, Hokimoto S, Sugiyama S, Ogawa H, Fukunaga T, Nakao K, Kimura K. Coronary Spasm is Frequently Observed in Non-ST- segment Elevation Acute Coronary Syndrome with Less Coronary Risk Factors. 第 77 回日本循環器学会総会・学術集会, 2013.3.15-17, 横浜
17. Nakayama N, Kaikita K, Sato K, Horio E, Tsujita K, Kojima S, Tayama S, Hokimoto S, Sugiyama S, Ogawa H, Fukunaga T, Nakao K, Kimura K. Long-term Prognosis for Patients with Spasm- induced Acute Coronary Syndrome and Influential Factors. 第 77 回日本循環器学会総会・学術集会, 2013.3.15-17, 横浜
18. Sato K, Kaikita K, Yoshimura H, Nakayama N, Horio E, Ohba K, Tsujita K, Tayama S, Hokimoto S, Sugiyama S, Yamabe H, Ogawa H. Acetylcholine -provoked Coronary Vasomotor Response and Long-term Prognosis in Patients with Vasospastic Angina. 第 77 回日本循環器学会総会・学術集会, 2013.3.15-17, 横浜
19. Yoshimura H, Kaikita K, Ono T, Nakayama N, Sato K, Horio E, Tsujita K, Hokimoto S, Ohshima S, Sakamoto T, Nakao K, Sugiyama S, Ogawa H. Peri-procedural Myocardial Injury does not Correlate with Presence of CYP2C19 Reduced function Gene Variant in Elective Percutaneous Coronary Intervention. 第 77 回日本循環器学会総会・学術集会, 2013.3.15-17, 横浜
20. Yoshimura H, Kaikita K, Ono T, Nakayama N, Sato K, Horio E, Tsujita K, Hokimoto S, Sugiyama S, Ogawa H. Peri-Procedural Myocardial Injury Does not Correlate with Resistance of On-Clopidogrel Platelet Aggregation in Elective Percutaneous Coronary Intervention. American Heart Association Scientific Sessions 2012 , 2012.11.3-7, Los Angeles, 米国
21. Horio E, Kaikita K, Miyata K, Kadomatsu T, Tazume H, Zhe T, Tsujita K, Tayama S, Hokimoto S, Sugiyama S, Takeya M, Ogawa H, Oike Y. Angiopietin-Like Protein 2 is a Critical Inflammatory Mediator of Atherosclerosis. American Heart Association Scientific Sessions 2012 , 2012.11.3-7, Los Angeles, 米国
22. 中山尚貴, 海北幸一, 福永崇, 佐藤幸治, 堀尾英治, 小野敬道, 辻田賢一, 掃本誠治, 坂本知浩, 中尾浩一, 杉山正悟, 山部浩茂, 木村一雄, 梅村敏, 小川久雄. 非 ST 上昇型急性冠症候群における冠攣縮の頻度と特徴. 第 60 回日本心臓病学会学術集会, 2012.9.14-16, 金沢
- 〔図書〕(計 2 件)
1. 海北幸一, 小川久雄. 冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン: 先進医療シリーズ 43 循環器疾患の最新医療(永井良三、許俊鋭、鄭忠和、澤芳樹、堀正二、小川聡、田林暁一、佐野俊二、天野篤、筒井裕之、小川久雄、寺田弘司編), pp84-87, 先進医療技術研究所 2012
2. 海北幸一, 小川久雄. 冠攣縮性狭心症: 今日の循環器疾患治療指針 第 3 版(井上博、許俊鋭、檜垣實男、代田浩之、筒井裕之 編), pp388-391, 医学書院 2012
- 〔産業財産権〕
- 出願状況(計 0 件)  
取得状況(計 0 件)
- 〔その他〕
- ホームページ等 無し
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
海北 幸一 (KAIKITA KOICHI)  
熊本大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 30346978
- (2) 研究分担者 なし
- (3) 連携研究者 なし
- (4) 研究協力者  
吉村 拓巳 (YOSHIMURA HIROMI)  
熊本大学・医学教育部・学生