

第23回シスメックス血液学セミナー / 東京会場での質疑応答

1. 血栓・止血分野 - 血栓形成の分子機構をめぐって -

池田 康夫

(質問) 心筋梗塞や脳梗塞の再発の予知検査としては、活性化血小板を調べるのがよいでしょうか?

心筋梗塞や脳梗塞の再発または、初回でもいいと思うのですが、予知の検査として何がよいのか。活性化血小板を調べるのがよいのか、あるいはフィブリノーゲンが多いと言ったことが・・・、心筋梗塞・脳梗塞が起こるといふ論文を読んだことがあるのですが。

【池田】 答えから先に言いますと、予知できる検査はないということです。

我々も一生懸命、あるいは皆さんも一生懸命捜そうとされていると思うのですが、研究の方向は明らかに予知が出来るかどうかと、どういう患者さんで、どういう検査データが出た時に、あなたは危ないよ、注意しなさいということを経験出来るか、それくらいの検査は作りたいのですが、現時点では非常に難しいと言わざるを得ない。

そこで、活性化血小板、あるいは血栓準備状態、または凝固亢進状態というものをたくさん抽出してきて、そういう患者さん達を例えば、血小板と言えば活性化血小板がたくさん流れている患者さんを100人なら100人、ずっと見てみまして、そういう人を追ってみた場合に、もちろんすべてが血栓が心筋梗塞になったり脳梗塞になったりする訳ではないですから、そういう患者さんの中で、何が起こった時に実際に起こるのか、本当にそういう患者さんたちは起こりやすいのか、などということを検証していかなければならないと思います。しかし、そういう仕事がまだ終わってないため、血小板の場合から言うと、まだそこは済んでない状況だろうと思います。

それからフィブリノーゲンが高い人と正常な人と比べると、高い人の中からたくさん血

栓症が発生するという、いわゆる危険因子として抽出されてるということですよ。

ですから、危険因子として抽出される因子と予知してできる因子とは、これはやはり区別しなければはならないし、区別出来るかどうか分からないですけども、区別出来るものであれば、非常に大事にしたいと思います。仮に、先程から凝固亢進状態と言いましたように、例えば、プロテインC、プロテインS等の凝固制御因子の欠損症というのはかなりの確率で異常な血栓が出来る訳ですが、その異常な血栓はすべての人に出来る訳ではない。欠損症があっても一生全く血栓が起きない人もいれば、ある時にぱっと血栓が起きる人もいます。その血栓が起きる前に何か予知出来ないか、ということが今のご質問の一番大事なところだと思うのですが、その点については、あまり答えはないのです。

例えば、100人なら100人、アンチトロンビンの欠損症を何年間でフォローアップして、その中で、どういう人がどういう時に実際に血栓を起こしたのか、その前に何の検査が動いたのか、或いは何かに注目して検査をしていたら、これが動いたらもう本当に1ヶ月以内、半年くらいで血栓が起きましたよ、というようなデータが出て初めて、その予知因子として、という訳ですが、残念ながらそういう作業は非常に難しい。かなり頻度が高く起こしてくるような凝固亢進状態なら恐らくそのデータは取り易いと思うのですが、100人うち実際何人が1年、或いは5年の間に血栓を発生するか等、そういう詳しいデータを私はあまりよく知りません。恐らくそんなに高い頻度ではない訳です。それで、血栓を起こした患者さんを見ると、その中にアンチトロンビンの欠損症やプロテインCの欠損症が非常に

多い。しかし、まだ、原因がはっきり分からない血栓傾向というのは半数以上ありますので、その点でもまだ分かりません。ただ、これはあまり科学的ではなくて、自分の経験で言いますとTATとかDダイマーをきめ細かくそういう欠損症の患者でやっていると、やはり上がっていく時は、例えば足が腫れた等言ってくるようなことがありますので、凝固に関して言えば分子マーカーは一つの予知因子になり得るのではないかと、というふうに私は個人的に思っています。しかし、それは深部静脈血栓の方でありまして、動脈側の血栓に関しては今のところ予知は非常に難しい。なり易い人を集団として見ていって、これから細かく検討していく。どういう時に起こるか起こらないかということを検討する状況にあるのではないかなと思います。あまり答えにならなくて申し訳ないですが。

【司会】この問題は池田先生が言われましたように、遺伝的な素因に環境要因が重なって必ず起こるので、そういうことを予めわかっている人が手術を受けるとか、けがをして寝込むとか。そういう時に予防するということで、先程のその心筋梗塞や脳梗塞の二次予防になります。ですから、どこまで抗血栓療法をやるかということになるかと思えます。

(質問) 肝動脈血栓の二次予防としてアスピリンがワーファリンに変わってきているというお話がありました。ワーファリンの場合はトロンボテストなどが行われていますが、アスピリンの場合にはどんな検査をするのでしょうか。

【池田】非常に大事なご質問だと思うのですが、抗血小板療法は今非常にたくさんの方に使われています。アスピリン、チクロピジン、シロスタゾール、あるいはドラプロスト等たくさんの抗血小板剤が使われてまして、それをどういった検査で、何をモニターして適正量、あるいは投与期間を決めるかということが、非常に問題になっています。

明らかに2つの意見があり、例えば、血小板の機能検査はもうやらなくてもいいのではないかという考え方と、やはりある一定量の、血小板の凝集能とか、血小板の機能を押さええるということを確認しながら投与した方がよいという考え方、の2つあります。欧米で大きなトライアルが、10万人以上の患者さんに対して行われているのですが、何%血小板凝集能を起こした人が再発をしないのか、何%以上、血小板が押さえられなかった人に再発が多いかというような、血小板の機能の抑制の程度をみて再発率が変わっているということを示したデータは1つもないんです。ですから、今の段階では答えがでないということです。

1つだけ、アメリカでホープスタディというのが実際にやられてまして、これはGP IIaのインヒビターが欧米では非常に盛んに使われるようになりまして、GP IIaのインヒビターはだいたい血小板の凝集能を70%から80%抑制するようなデータとしてとるということでだいたい量を決めます。これはアスピリンとか、チクロピジンと違って非常にコンスタントに血小板凝集能の抑制をかけることができる薬剤です。その薬剤を使って、50%抑制したのと、70%抑制したのと、100%抑制したのと、いくつかの段階に分けて血栓の再発率が違うのか変わらないのか、出血の副作用がどれくらい多くなるのかというスタディが、今やっと始まっているところです。それが出ますとある程度答えが出ると思えます。しかし非常に大事なことなので、日本の抗血小板剤を実際に使ってらっしゃる先生の中では、きちっと血小板凝集系で凝集の抑制をモニターしながら量を決めてる方もいらっしゃいます。その方たちが、きちっとしたデータを出されると、モニターとして血小板凝集能は有効だという結論になるだろうと思いますが、今の段階ではデータがないので非常に言いづらい。ただ、一般的に言うと、例えば、心筋梗塞を起こし

た後やPTCAをやった後、ステントをやった後の2、3ヶ月内に起こってくる血栓を抑えるためには、70～80%の凝集抑制をかけるなければいけない。ただし、慢性の、1年も2年も飲ませておいて、そして抗血小板剤をずっと投与している患者さんに2年も3年もの間に、きちっと抗血小板剤の効果を血小板凝集能でモニターしていくことが必要かどうかに関しては、全くデータがない、ということだと思います。飲んでる時に時々凝集能をチェックすることは、本当にその患者さんが薬を飲んでるかどうかという、そのコンプライアンスをチェックするには非常に役に立つと思いますので、その面では大事だろうと。血圧の薬でも出さなければいけないで、時々血圧の薬を出したらチェックをしますよね。血圧の薬でさえ、処方しても全ての患者さんがその血圧の薬を飲んでるということではなく、ある調査によると、半分くらいの患者さんは飲んでいないというようなデータを発表している方もいるくらいですから、抗血小板剤というのはそういう切実さというのが患者さんにはありませんので、服薬のコンプライアンスを見るために、凝集能をチェックするという1つの考え方はあると思います。

薬効については今の時点でわからない、これからデータを作っていくかなければいけない、というのが現時点での答えではないかと思えます。

【司会】あと、病体に関する質問で非常に面白いのが4つあります。

まず1つ目はドクターの方からです。

【池田】 骨髄移植後に副作用の1つとして、thrombomicroangiopathy (TMA) が起こります。その移植後のTMAにおいて、先程のvWF因子のメタルプロテアーゼの活性、または抗体がどのくらい調べられるのでしょうか。臨床上移植後のTMAというのはFFPを輸血してもプラズマフェレーシスしてもあまり効きません。今のプロテアーゼ等その辺の研究

はいかがでしょうか。

【池田】 移植後のTMAは通常のTTPHSとくらべて、血漿輸注、血漿交換がほとんど効かないというのが定説になっています。

TMAに関してはいくつかの論文が出始めているのですが、奈良県立医科大学の輸血部の藤村吉博先生が、全国からTMAの患者さん、あるいはTTPの患者さんのプラズマを集めましてプロテアーゼの活性を定量してくれています。いくつかの施設でもやりはじめてるかと思いますが、今一番データをたくさん持っている人というのは藤村先生だと思います。藤村先生のデータでは、移植後のTMAに関してはプロテアーゼの活性に大きな変化がないということです。最近ご報告になった、例えば、チクロピジンによって起こってくるようなTTPというのがありますが、これはかなりはっきりプロテアーゼの活性が落ちてくる。また、最近New Eng. J. of Medicineにもはっきりそのデータが示されてます。移植後のTMAというのは、いわゆる典型的なTTPとはその点でも少し異なるのではないかと現在では理解していいのではないかと思います。

(質問) 難病のバージャー(ビュルガー)病というのがありますが、バージャー病の遺伝子異常についてどのくらいわかっているのでしょうか。

【池田】 バージャー病に関しては、あまり遺伝子レベルの仕事がどういうふうに分解されているかというのは見たことがないので実際には見落としているのかもしれませんが、ないと言ってもよいかと思います。

(質問) 先程のスライドで、血栓症の後天性の危険因子の1つとして薬剤の中にヘパリンがありました。どのようなメカニズムでヘパリンが血栓症の危険因子になるのでしょうか。

【池田】 これは神戸の時に質問が出たのですが、heparin induced thrombocytopenia、ヘパリン惹起性の血小板減少症、というのがあ

ります。ヘパリンは、血小板の活性化を起こすということが知られているのですが、ある患者さんでは、ヘパリンを投与することによって激しいthromboembolismを起こし、四肢的な血栓症を全身に出して、血小板が減ってきてしまうというような症例があります。これは欧米ではかなり注目をされてまして、どうやって押さえたらいいのか、あるいはこれのメカニズムは何なのかということが盛んに研究されてます。我が国では、システムティックなサーベイというのはもうひとつないですね。ヘパリンを投与した患者さんはどれくらい血小板が減る、あるいは血栓を起こすような症例がどれくらいあるかというのは分かっていませんが、恐らく非常に少ないのではないかとされています。これは血小板の活性化のメカニズムがFcレセプターを介して起こってくるのが分かってきて、ヘパリンによる血小板活性化による血小板の減少と、血小板を主体とした血栓が全身に出来るということで理解し、ヘパリンですから当然のことながらトロンピンによるフィブリン血栓はもちろん抑えられている訳ですが、血小板への活性化ということで血栓傾向が理解されているということだと思います。

(質問) 輸血後紫斑病は抗HPA1での報告が有名ですが、これは対応するHPA1の存在する部位が b / a に存在することと関係があるのでしょうか。

【池田】 その通りだと思います。この遺伝子体系は日本人では今見つかっていませんので、

そういう面から言うといわゆる輸血後紫斑病という臨床概念は日本では殆ど考えなくてもいいと言っても過言ではないと思います。少なくともそのPLA1に関連した輸血後紫斑病、それ以外の所に出てくる輸血後紫斑病がどれくらい頻度があるのか分かりませんが、欧米では輸血後紫斑病はすべてこのPLA1に係りまして、日本では考えなくてもいいだろうと。

(質問) 私の施設では脳外科において血小板粘着能を調べておりますが、どういう意味があるのでしょうか。

【池田】 血小板粘着能は、検査室の中でいろんなやり方で測ってらっしゃる方がいるわけですが、少なくとも今、我が国にある血小板粘着の測定法というのは、例えば、血栓の成り立ちとか、あるいは薬剤のモニターとか、そういうものに重要なインフォメーションを与えるというようなものは、私はあまりないのではないかなと思っています。やっている方に非常に申し訳ないのですが、血小板粘着能という現実にある試験法は殆どやっても意味付けは難しいと思いますので、また違った粘着能の方法を改良することが大事だと思います。

【司会】 その他いかがでしょうか。

血栓止血分野につきましては、随分たくさんいろんな血栓症の検査、治療、あるいは病体に関して、興味あるディスカッションでしたが、よろしいでしょうか。それでは池田先生、長時間どうもありがとうございました。(拍手)