

## 第35回 シスメックス学術セミナー／質疑応答

## 3. 血栓性疾患の発症メカニズムに基づいた新規の予防、治療法の開発 後藤 信哉

**【東京座長・浅野】** 後藤先生、どうもありがとうございました。論理的に説明してくださったので、何が分からなくて、何が分かっているのかが、本当にクリアに理解できました。それでは、質疑応答に移りたいと思います。まず私の方から一つだけ質問させていただきます。最後のところで、個別化医療の問題に少し触れられたのですが、例えばアスピリンは個別化が相当進んだのではないのでしょうか。

**【後藤】** そう理解している人もいれば、そうではない人もいます。アスピリンの使用が個別最適化したと言われる一つは、経験の蓄積が進んで、血栓イベントリスクの高い症例のみに使用することがコンセンサスになったということです。一次予防の人には使わないで二次予防の人に使用しましょう、と適応症例群がはっきりしたという意味です。ただ、アスピリン抵抗性があって、その抵抗性は元のゲノムがどうで、どういう分子がどう作用しているから、アスピリン抵抗性の人には飲ませないようにしましょうという論理は、否定されたと思います。

**【東京座長・浅野】** 神戸会場の村田先生からご質問があるようです。よろしくお願いします。

**【神戸座長・村田】** 後藤先生、非常に分かりやすい話をありがとうございました。これまで用いられてきた抗血小板薬、そして抗凝固薬、いずれにしてもそれぞれまだまだ欠点があります。抗血小板薬は、効くとは言ってもその率は非常に低く、25%程度しか効いていないという問題もあり、また、出血という問題点もありますので、今後の薬に対する期待も大きいわけです。一方で、今後の新しい薬についても新鮮な切り口が今はないという状況で、ある意味困っているのではないのかという後藤先生のお話がよく理解できました。

今日は検査の方も多いので、モニタリングに対する先生のお考えをお聞きしたいと思います。コンパニオン診断ということで、例えばある新薬ができたときに、特に今後、分子標的を中心にターゲットの決まった阻害薬が出てきて、これに対してどの程度阻害が起きているのでしょうか。今はP2Y12の例を取って阻害率が何パーセントかをご説明いただいたのですが、今後、評価していくうえで、やはりオーバーオール凝固能や、血小板機能などを相変わらず見ていく方がいいのか、それとも新薬が出てきたときにその分子特有の阻害率等を見ていった方がいいのか、そのあたりのことで、もし先生にお考えがあれば教えていただけないかと思います。

**【後藤】** とても大事な質問だと思います。われわれは今の時点では、この分子をこれだけ阻害したら、臓器、全身に対してこういう影響が起こるだろうと予測するような建設的な論理を持っていません。あるコンパニオンの検査を行って、それによって未来を予測する、単一のマーカーやサロゲートで見つけていくことは、今の時点では難しいのではないかと思います。

今の時点では、われわれには臨床的な経験を振り返るとの帰納的論理しかありません。スパコンの上にも人体を再構成でき、しかも時間軸まで含めた老化の過程までシミュレーションするようなことができれば、この分子をあるときからあるときまで阻害すれば、将来のいつ起こる心筋梗塞を予防できるといった論理が作れるようになるかもしれませんが、そこまでいくにはまだまだ時間がかかります。先ほどの西村先生のお話もそうでしたが、われわれの個別的な生命現象に対する理解には定量性もなく、まだまだ十分精緻とは言えない段階にあるのではないかと私は理解しています。

**【神戸座長・村田】** どうもありがとうございました。

**【東京座長・浅野】** まだ質問用紙がきておりませんので、私からも一つ質問させてください。プロドラッグのクロピドグレルの話がありましたが、代謝酵素やトランスポーターなど、色々なことが分かっていると思います。そこでお聞きしたいのですが、ファーマコゲノミクスからのアプローチはどのように進んでいるのでしょうか。

**【後藤】** そうですね。まず一番分かっているのは、ワルファリンについてではないかと思います。ある用量のワルファリンを投与したときに、INRとしてどのぐらいの値になるかという予測は、ファーマコゲノミクスの成功で、CYP2C9とVKORCの遺伝子多型で、恐らく7~8割は予測できるでしょう。それでもあるときに風邪薬を飲んでしまって相互作用が出てきてしまうことを予知できないという段階です。抗血小板薬に関しては、クロピドグレルがCYP2C19で代謝されるから、その代謝酵素の遺伝子多型が効果と関係しているのではないかと一時言われましたが、それを臨床的に検証しようとした試みはほぼすべて失敗したため、クロピドグレルに関してのファーマコゲノミクスは、まだまだ今後の課題だと思っています。

**【東京会場・浅野】** 分かりました。もう一つ、ポジティブ・フィードバックのメカニズムについての質問ですが、生体内は悪循環ばかりではないだろうと思います。人間には修復力があります。血管内皮の障害が原点であればこそ、逆に言えばそこに修復力があるはずで、そこからの追求がこれから重要になるのではないかという感じがしたのですが、いかがでしょうか。

**【後藤】** 今日はそこまでのお話をしなかったのですが、トロンボモジュリンという、トロンビンの機能を阻害する物質が内皮細胞にあって、その物質は恐らく、トロンビンの産生や血栓形成を阻害するのに役立っていると思います。そういうものをモデル化し、理論化していき、どのようにすると内因

性の抗血栓物質が作動するかはこれから先考えていかなければいけないことで、そういうことに対するわれわれの理解は、まだ非常に不十分なのではないかと思います。

**【東京会場・浅野】** 先生にぜひモデルを作ってください、そのあたりをコンピュータ分析でできるような形で、何かご提案を与えていただければ大変ありがたいと思います。

**【後藤】** ありがとうございます。

**【東京会場・浅野】** 他に質問はございませんか。村田先生、神戸の方はいかがでしょうか。

**【神戸会場・村田】** 私の方からも一つお聞きします。PAR-1は血小板上のトロンビン・レセプターの一つですが、比較的高濃度のトロンビンに反応して、そこで活性化を起こすということではあると思いますが、最初の段階で、恐らく出血が比較的少ないのではないかと予想されます。確か後藤先生もそういった論文を出されていたと思います。一方で、フェーズⅢを行い、出血が多かったということで、残念な結果になったというお話をいただいたのですが、これに関して、メカニズムの上で何か考察されていますでしょうか。

**【後藤】** メカニズムとすれば、私どもは、PAR-1というのはポジティブ・フィードバックを断ち切るのにすごくいいところだと思い、結果としては、出血しない抗血栓療法ができるだろうと予測していました。しかし、ランダム化比較試験を行って、仮説が崩れてしまったというか、部分的には仮説どおりのところもあったのですが、全体像として仮説を検証することができませんでした。やはりわれわれの建設的な論理がまだまだ不足しているということを改めて痛感した次第です。先生がおっしゃるように、われわれはメカニズム的には非常に期待していました。まだ完全に期待を捨てていくわけではありません。

**【神戸会場・村田】** 神戸会場からご質問はございますでしょうか。齋藤先生、どうぞ。

**【企画委員会 顧問・齋藤】** 後藤先生、大変流ちょうな講演をどうもありがとうございました。非常に初歩的というか、素朴な疑問ですが、ワルファリンの場合はPT-INRを使って、何とか*in vitro*のモニターでは治療域に入れることができるかと思えます。もちろん、治療域に入っている期間が6割ぐらいらしいですが、では、抗血小板薬の場合は、例えば血小板の凝集や粘着などの*in vitro*のモニターをきめ細かく行うことによって、*In vivo*の効果を予測できないでしょうか？ 血小板凝集などを調べても意味がないのでしょうか。

**【後藤】** これはとても大事な質問で、考え方次第だと思えます。GP II b/ III a 受容体阻害薬が開発されたときに、血小板凝集はほぼ100%阻害されるので、この薬は心筋梗塞や脳梗塞を効率的に予防するだろうと予測されました。しかし、その仮説は臨床的には否定されたので、血小板凝集を用いて抗血小板薬による血栓イベント予防効果のモニターに使うことは難しいと思えます。先ほどお話ししたPAR-1の阻害薬の場合にも、トロンビンによって惹起される血小板の凝集が100%阻害される状況を作れます。それでも心筋梗塞や脳梗塞を予防できるかという、100%予防されるわけではありませんでした。そのようなことから考えていくと、凝集率を抗血小板薬のモニターに用いることは難しいと思えます。では、何を指標として見たらいいかという、今の時点でまだ不明なのではないかと思えます。そこに踏み込むには血栓性疾患の疾病発症に対するわれわれの理解がもう一段階進まないといけないのではないかと考えています。

**【神戸座長・村田】** どうもありがとうございました。このテーマに関しては、もしかすると次のCattaneo先生のお話でも少し聞かせていただけるかもしれません。それでは、東京会場に戻します。

**【東京座長・浅野】** 企画委員の先生方、あるいは講師の先生方からご質問があればどうぞ。西村先生、いかがでしょうか。

**【講師・西村】** 詳細なデータをありがとうございました。ご質問したいのは、先ほどの先生の質問にも関係するかと思うのですが、例えば、割と重要だと考えられている血小板の機能タンパクですが、ほとんどノックアウトしてもリーサルになりません。かなりスペアされていると思えますが、*in vitro*で見るとはかなりきれいに切れるものもあり、そのギャップをどのように埋めたらいいのかということをもいつも考えます。臨床的なアウトカムになると、さらに結果が見にくくなります。しかし、実際にノックアウトの解析などをすると、血栓症の中等度の低下は割としばしば認められると思えます。従って、そういったものがどれぐらいのところにくると、人において出血性イベントを起こさずに血栓症を予防できるのかという、そのギャップについてはいかがでしょうか。

**【後藤】** 先ほど先生にお聞きしたこと、私も同じような質問を受けて苦しんでいるのですが、結局、われわれが全体としての生命体、調節体としてのシステムが十分理解できていないので、あるところ、ある期間、ぽっとなくすと、それに対してスカベンジするような反応が起こってくるわけです。そのスカベンジする反応はどのぐらいの形で起こっているのか、それに個人差があるのかどうかなど、そういうことに対して定量情報がまだ全然ありません。ここを何%予防すればこれだけのことが起こるのではないかという定量予測は、今の時点では臨床的に成功したものは一つもありません。マウスの結果を人に当てはめられるかということになると、人においてそれは非常に難しく、その間の壁はもっと大きいです。そのため、われわれは生命体や人体に対する理解が非常に未熟な状況にあって医療をしているということを理解しながらやっていくのが大事なのかなというのが、今の時点での私のお答えです。

**【講師・西村】** そのためにできる基礎的な研究の次のステップがもし何かあれば、教えていただきたいと思います。

**【後藤】** これも先ほどの先生への質問と同じになるのですが、1対1で材料を決めて、材料から生命体を再構築していきます。複雑な調節系を何かの上でバーチャルに再現していきます。われわれの一生の中で1回しか起きない心筋梗塞は、自分の体では1回しか経験できないものですから、時間軸を短くできるようなものという、それはシミュレーションになってくると思います。シミュレーションの中に材料を入れて、生命体の調節現象を再現して行って、どこのタンパクを、どこの時点で、どうブロックしたらどうなるか。そのシミュレーターがどれくらい正しいかどうか、という実証実験を行って精緻にしていく、この繰り返しではないかと思えます。

**【講師・西村】** ありがとうございます。

**【東京会場・浅野】** 時間がまいりましたので、このあたりで終了とさせていただきます。先生、どうもありがとうございました。



## 【後日ご回答をいただいた質問】

**【質問】** 血栓症リスクの高い患者に対し麻酔をかける場合、また外科手術を実施する場合、どのような点に注意すべきでしょうか。術中、術後の血栓形成を予防するための具体的な方法・薬剤があればご教授ください。また、その際、禁忌となる薬剤があれば合わせてご教授ください。

**【回答】** 血栓症リスクの高さを定量化することは困難です。外科手術では血管を傷つけます。傷ついた血管には必ず血栓ができることと認識すべきです。局所の血栓は症候を呈する場合もあり、呈さない場合もあります。整形外科の股関節手術では深部静脈に血栓ができるので、症候性の肺血栓塞栓症に直結するリスクがあることが困りますが、日本人の深部静脈血栓症の何%が症候性の肺血栓塞栓症を惹起するのか正確なデータがないので、数値に基づいたインフォームドコンセントができないことも困ります。

身体の中のどこかの血管が傷ついて血栓性が亢進すると、全身も若干血栓性になると想定されます。手術後には心筋梗塞、脳梗塞などのリスクも増加しますが、そのメカニズムも、その増加の数値データベースも不十分です。術中、術後に血栓を予防するためには未分画ヘパリンに代表される抗凝固薬がありますが、特に術中は重篤な出血イベントを増加させるとの欠点があります。出血が重篤になれば、体内の止血機転も強く働き、血栓イベントの発症リスクも増加します。私は外科医ではないのでよくわかりませんが、日本の外科医の間でも抗血栓薬を積極的に使用するグループと消極的なグループがあるように見えます。各々経験の蓄積があるのでしょうが、その経験を数値として共有する方法を作ることが大事だと思います。多数の患者の経験から数値が出て、個別の症例における血栓イベント／出血イベントのリスクには大きなばらつきがあります。正解がないのが現在の医学の現状なのでしょね。

未分画ヘパリンは個別のa-PTT、ACTなどによる用量調整が必要です。低分子ヘパリン、フォンダパリナクスなどでは個別の用量調整ができなくなりますので、患者集団の経験に基づいた画一的な介入となります。職人的な日本の医師には細かい用量調整が必要な未分画ヘパリンが向いているかもしれません。将来、医療の標準化と日本の医師の職人性の喪失が進めば、画一的介入が必要な時代になるかもしれません。

### 【質問】

1) ワーファリンのモニタリングにはPT-INRが用いられていて、抗血小板薬のモニタリングには、適当な検査法がないとのことでした。

健康人でも凝集能検査において個人差が大きく、多人数の平均値での比較では、凝集能検査は適当でないかも知れませんが、患者個人での観察には凝集能検査は有用でしょうか。

また、凝集能検査の標準化ができれば、抗血小板薬のモニタリングに有用だと考えますが、いかがでしょうか。

2) 血小板凝集能検査の代わりとして、Tx<sub>B</sub><sub>2</sub>やTx<sub>A</sub><sub>2</sub>濃度を生化学的または免疫学的方法で測定できれば（現在のような手法でなく、自動分析装置で測定できるようになり、再現性・迅速性・コスト面で改良される）、有用かと思われませんが、いかがでしょうか。

### 【回答】

1) 凝集能検査の標準化ができれば、各薬剤の「凝集能阻害効果」の判定には役立つかも知れません。しかし、心筋梗塞などの血栓イベントの発症、止血とも血小板の「凝集能」のみに依存しているわけではありません。各種臨床的イベントの発症における血小板の「凝集能」の意味がわかるまで「凝集能」のモニタリングには臨床的意味がないと思います。

2) 血小板細胞は採血の過程で活性化されます。生体における血小板の活性化状態を把握するため、採取した血小板を用いるのはよくありません。採血の手技、抗凝固薬の添加などによる活性化の程度が生体内での活性化よりはるかに大きい可能性があります。その意味では、ご提案のように血漿中に溶けている、活性化血小板から放出される物質を計測する方(「生体内の血小板活性化」)が有用だと思います。血小板が敏感な細胞なので、TxB<sub>2</sub>やTxA<sub>2</sub>濃度は敏感すぎるかもしれません。セロトニン、CD40 ligandなどはそれなりにイベントと関連するという論文もあります。

**【質問】** 抗がん剤でがん治療を行い、がん部の縮小の効果は出ているのですが、血小板低下のため(輸血するほどではありませんが)、決められた日程での抗がん剤治療を勧められない場合があります。血小板の数値を正常化し、抗がん剤治療を勧められるような良い方法はありますか。

**【回答】** 専門家ではないのでよくわからなくて恐縮です。しかし、自分の身内にも同様のdecisionをしなければならぬ人が居て、ご質問の臨床的重要性は理解します。

**【質問】** 先日、採血した患者の血液が真空採血で採取したにも関わらず、すぐに固まってしまい測定できない状態でした。偽性血小板減少症を疑い、もう一度EDTA, K, フッ化Na, クエン酸, ヘパリン管等で採血しましたが、いずれも凝固してしまい測定できませんでした。次に生血をすぐに測定してみました。同様に凝固していました。このような場合の採血方法をご教授いただけますでしょうか。

**【回答】** 難しい質問ですね。技師仲間の方が知識をお持ちと存じます。体内では固まっていないわけですから針を通る短時間に凝固系が活性化してしまうのでしょうか。いろいろなヒトがいますね。

**【質問】** 最近、新しい血小板凝集能の装置を再導入しましたが、以前は、脳外科、神経内科、整形外科等から「ADP」の依頼が結構ありましたが、この一年依頼がありません。

- 1) 現実、必要がなくなってきたのでしょうか。それとも他施設では充実した依頼があるのでしょうか。
- 2) 凝集能検査について、様々な使い方の紹介のようなお話(アピール)はございますでしょうか(血液内科から、ADP, コラーゲン, エピネフリン等の依頼もなくなり、ある程度の予測や他の検査で済んでしまっているように思います)。

**【回答】** 脳外科、神経内科、整形外科などの先生方は以前はクロピドグレルなどを処方するときにADP惹起血小板凝集を用量調節の指標にしていたのでしょうか。血小板凝集率を指標とした抗血小板薬の用量調節が科学的に妥当か否かは現時点では分かりません。そちらの施設では個々の先生の経験に基づいて行なわれていたのだと推測します。

- 1) 基本的には抗血小板薬の使用は患者集団を対象としたランダム化比較試験の結果に基づいて「Evidence Based」に使用されます。投与量の調整も基本的には想定していないので、特に強い興味をもっている先生の中には凝集能を計測しない方が常識的です。
- 2) 医療の標準化が進み、薬剤の投与量、投与方法も画一化しています。凝集能検査は出血性疾患のスクリーニング以外には選択はなくなっていると理解しています。