

## 第35回 シスメックス学術セミナー／質疑応答

## 4. 抗血小板療法のモニタリングー最新の流れ

Marco Cattaneo

**【神戸座長・村田】** Cattaneo先生，非常に明快なご発表をありがとうございます。ここで分かったように，抗血小板治療は確立されきったとはまだ言えません。そして，それをどのようにモニターするかといっても，理論的にも手法的にも難しさがあることが分かりました。では，ご質問をお受けたいと思います。

**【神戸会場・質問者】** ご講演ありがとうございます。現在，新しいP2Y<sub>12</sub>阻害薬—たとえばプラスグレル，さらにはチカグレロール—のモニターにVerify Nowを利用する傾向が強まっていますが，その適切性についてご意見を聞かせたいと思います。また，ラボ検査では，これらの薬物を使用するとPRU値が非常に低くなるという所見が得られています。ちょうどクロピドグレルについてお話し下さったようなPRUの最適値またはカットオフ値を，これらの新薬について検討した試験は存在しているのでしょうか。よろしくお願い致します。

**【Cattaneo】** どうもありがとうございます。これらの新薬に対する反応にはもちろん多少のばらつきがありますので，モニタリングが必要だという指摘は確かに存在します。ただ，どんな薬物でも，それに対する反応にはばらつきがあります。しかも，それは薬物に限ったことではありません。私たちは皆，それぞれ違っています。だから差が生じるのも当然です。先ほど私が述べようとした理由から，これはモニタリングの理由として妥当なものではないと考えます。私が述べた理由はいずれも，クロピドグレルだけではなくプラスグレルやチカグレロールにも当てはまります。どれが最良の検査なのか分かっていませんので，お尋ねになったカットオフ値なども分かっていません。

実際，チカグレロールにもプラスグレルにも良い反応を示さない患者は少なからず存在するというのが本当のところですが。その少なさのために，おそらく反応不良患者の割合よりも検査結果のばらつき割合の方が高くなると考えられます。つまり，この薬物を使用している患者のモニタリングは，利益よりも害の方が大きいということです。ですから私の意見としては，これらの薬物のモニタリングは，その方法も，それが患者にとって良いことかどうか分かっていないうえ，費用がとても高くつくことから，行うべきではないと考えます。

ちょっとお尋ねしたいのですが，香港ではVerify Nowのカートリッジは1個おいくらですか。イタリアでは約€80です。

**【神戸会場・質問者】** 香港ではあまり高くなく，約€40です。ただし，それはカートリッジのみの価格で，人件費や機器代金は算入されていません。

**【Cattaneo】** 私もカートリッジのみの価格を考えていましたが，イタリアの方がずいぶん高いですね。でも，たとえ€40でも十分高額です。実際，臨床実務でVerify Nowを試されたことはおありですか。

**【神戸会場・質問者】** はい。私はラボの血液専門医ですので，臨床医からサンプルを受け取る立場にあります。ただ，例えばプラスグレル使用者のサンプルを検査した場合，PRUがたいてい100未満まで，時にはもっと低い警告レベルにまで低下しています。そんなときには，特に出血リスクに関して，結果の解釈にとっても苦慮します。

**【Cattaneo】** 確かに，それは難しいでしょうね。でも，これらのデータをどう解釈すれば良いかは誰にも

分からないので、誰にとってもそれは難問になります。私が検査を行うべきではないという理由はそこにあります。結果を解釈することもできないラボ検査を行うことに、何の意味があるでしょう。お金の無駄遣いにしかなりません。

**【神戸座長・村田】** よろしいでしょうか。私の方から一つ質問させていただきたいのですが、現時点では血小板機能の評価を、例えば次の治療を選択すること、あるいは薬を増やすことに使うべきではないというお考えだと思いますが、これは現時点での血小板機能検査に相当の限界があることが主な理由だと、私はお受けします。もし今よりももっと血小板機能検査が良くなり、再現性やコストも良くなり、手間もかからなくなった場合、あるいは必ずしも現在のように細胞を使って凝集能を見るような形ではなく、もっと新しい、例えばバイオマーカーを見ていくことでそのような検査ができるようになった場合には、もしかすると血小板機能検査をすることのメリットが高くなるとお考えかどうかをお聞かせください。

**【Cattaneo】** はい、確かにそうです。私はラボ検査によるモニタリングに反対しているわけではありません。宗教的に許容できないわけでも偏見を持っているわけでもありません。検査のやり方も、それによって患者の状況を好転させることができるかどうか分からないままで行うのは良くない、と言っているだけです。ですから、来年か2年後か10年後かに、適正な検査の存在が実証され、その実施方法、解釈の仕方、および正常値の患者の扱い方が分かって、その実施が患者の利益になるようになったなら、私はそれを受け入れ、率先して実施していきます。しかし、これまでのところ、その実施方法が分かっているとは思わず、これが正しいアプローチであることを実証しようとして実施され、発表された試みは皆、不成功に終わっています。これまでに発表された試験は、いずれも患者の臨床状況に改善は見られないと述べていることから、現在のところ実施する意味は存在しません。ただし、研究は続ける必要があります。私は最後のスライドで、私た

ちが将来到達できるであろうと皆さんが望んでいる到達点に至るためには、これらの試験を研究目的で実施していかなければならない、と述べました。しかし、毎日の臨床実務に関する限りにおいては、時間とお金の無駄にしかならないため、行うべきではないでしょう。

**【神戸座長・村田】** もう一つの観点は、やはり出血を予測することだと思います。今までの血小板機能検査は、恐らく効いていない人を選別する目的でやっていることが多いと思いますが、もしかするとあと3カ月ぐらいで出血するかもしれない人を拾い出せるような新しい検査がでてくれば、非常に有用ではないかと思いますが、その点について先生のお考えはいかがでしょう。

**【Cattaneo】** 出血は、私たちが知っている出血の直接的影響だけでなく、問題になります。皆さんご承知のとおり、抗血栓治療中に大出血を起こした患者はその後2～3年以内に死亡するリスクが高くなるのが、近年、複数の研究によって示されています。そのため出血予防が重要であることは間違いありません。当然のこととして、私たちは血栓症のリスクだけではなく出血のリスクにも直面します。治療域に複数のカットオフ値を設定しておくことの重要性を私がいつも強調しているのはそのためなのですが、これらはこれまであまり真剣に取り組まれていませんでした。

ただし出血リスクは、患者の状態、出血の既往、そして糖尿病や腎不全や肝不全の有無を評価するだけで簡単に査定できると私は考えています。これらはいずれも、患者を抗血栓薬で治療する際に一般的に考慮に入れるべき出血の予測因子です。

**【神戸会場・村田】** 東京の方から何かご質問はございますか。

**【東京座長・浅野】** Cattaneo先生、大変素晴らしいご講演をありがとうございました。私からの質問はありませんが、特に講演なさった方、それから企画委員の方、どなたかご質問があるのではないで

しょうか。後藤先生、いかがでしょうか。

**【講師・後藤】** 素晴らしいお話をありがとうございます。一つだけ付言させていただきたいことがあります。プラスグレル、チカグレロールに関してですが、日本はTRITON-TIMI38試験やPLATO試験にも参加していません。なぜかという、恐らくヨーロッパの人たちに比べて日本人のBMIが低いからです。日本人のための用量は比較的低いはずですが、従って、クロピドグレルの経験から、抗血小板薬の用量については、個別化した調節が必要になってくると言えると思います。日本では、世界の中でも唯一クロピドグレルの25mgの錠剤が提供されています。そして、規制当局は50mgのクロピドグレルを、脳卒中の予防のために認めています。

個別化した調整が必要だというのは、先生のおっしゃるとおりです。BMIを含めて臨床的な患者さんのプロファイルをベースにして、いろいろなことを考慮しなければいけないと思います。例えばAEや出血などのクリニクのアウトカム決定するため、恐らく血液検査から一つのパラメーターを得ることはできますが、これは一つのパラメーターにすぎないと思います。point of care deviceには、ある時相の血小板機能の側面のみを見ているとの制約があり、血小板機能検査にも限界があると思います。

**【Cattaneo】** 後藤先生、ありがとうございます。私も全く同感です。抗血小板薬をキログラムあたりの用量で投与することは、日本人だけでなく世界中の小柄な人たちにとって良い解決策になると思います。ですから、このことを知っておく必要があります。私の知る限りでは、例えばプラスグレルは、キログラムあたりの用量で60kg未満の人では5mg、それ以上の人では10mgで試験されています。この試験の結果は、おそらく近い将来、手に入ると思います。体重は考慮に入れるべきパラメータの1つであるという点、そして後藤先生の見事なプレゼンテーションの最後の部分で述べられた、治療の個別化は血小板機能検査に基づかないという点についても同感です。ただし、臨床評価と例えば遺伝子型決定法に基づいて治

療を個別化する、と付け加えさせていただきます。ここで、急性冠症候群を起こした患者が100人いたとしましょう。私たちは、この100人のうち、全く何も治療しなくても何も起こらない患者が大多数であることがわかっています。これは、大多数の患者が治療を必要としないことを意味します。でも私たちは、後藤先生がプレゼンテーションではっきりとおっしゃったとおり、重大な心血管イベントが起こるリスクを予測する方法が分からないために、患者に治療を施しています。そしてこれが、治療に必要な量を減らし、害を及ぼすに至る量を大きくするために私たちが進むべき道となります。それは唯一の道です。これらの薬物のような危険を及ぼす恐れのある治療薬を、それを必要としない患者に投与するのは避ける必要があります。ですから、抗血栓治療を個別化しなければならないという点には同意しますが、その個別化は、臨床評価と未知の他のパラメータに基づいて行うべきです。遺伝子型決定法はその候補の1つであり、もちろん体重もその1つです。その点で、後藤先生に同意します。

**【東京座長・浅野】** 後藤先生、どうもありがとうございます。それからCattaneo先生、ありがとうございます。東京の方からは質問がないようですので、神戸会場に戻します。村田先生、よろしくお願ひします。

**【神戸座長・村田】** 神戸会場から質問をいただきたいと思います。企画委員の先生、いかがでしょうか。

**【神戸会場・質問者】** Cattaneo先生、素晴らしいプレゼンテーションをどうもありがとうございました。臨床実務でアスピリンまたはクロピドグレル耐性について調べなければならない訳がよく分かりました。ただ、アスピリンまたはクロピドグレル耐性についてモニタリングしようとする、たちの悪いことに、あれこれとおまけのような機器がたいてい必要になります。言うまでもなく、それらは主としてユーザーの一点の検査機器のためのものです。総合的なラボ環境で、先生を始めとして私たち全員が求めているカットオフ値を定めるのに、臨床実務で

のフローサイトメトリーやインピーダンス式または光透過式凝集測定のような一点の検査機器の有効な適用が役立つと思われますか。

**【Cattaneo】** 普遍的なカットオフ値を見つけることが重要だと強調なさっているのでしょうか。

**【神戸会場・質問者】** 基本的に私たちは皆、世界中で同等の治療結果が得られることを目指しています。そのために、他のテクノロジーの適用が役立つでしょうか。

**【Cattaneo】** ちょっとよく分からないのですが、他のどんなテクノロジーを考えていらっしゃるのですか。

**【神戸会場・質問者】** 例えばフローサイトメトリーや、他には凝集測定などです。

**【Cattaneo】** 分かりました。もちろん、フローサイトメトリーや光透過またはインピーダンスによる血小板凝集測定を含むすべての検査に通用する普遍的なカットオフ値は必要です。しかし、私たちに必要なのは、使用するべきテクノロジーのタイプを見つけることではなく、方法を標準化し、カットオフ値すなわち出血や血栓症の合併症を考慮した上での治療域を突き止められるほど十分に大規模な試験を実施することです。そうすれば世界中

で適用できるようになります。しかしながら、そのような試験はまだ実施されていません。ですから私は、抜きん出て優れたテクノロジーなど存在しないと申し上げています。ただ1つ存在すると言える基準は、ご承知のとおり、何よりもコストです。そして、いかに簡単に実施できるか、つまり、私は簡単なものほど優れていると考えます。今のところ、それ以外に違いはありません。とにかく、どんな種類のテクノロジーを使用するにしても、カットオフ値を定める必要があります。

**【神戸会場・質問者】** 私たちにとって、コストは実際、大きな関心事です。

**【Cattaneo】** コストは誰にとっても大きな関心事です。

**【神戸会場・質問者】** Verify Nowについては違いますが。

**【神戸座長・村田】** 他にご質問はないでしょうか。もしないようでしたら、ここでセッションを閉会したいと思います。

Cattaneo先生、どうもありがとうございました。素晴らしいレクチャーでした。示峻に富んだプレゼンテーションをたくさんいただきました。現状、そして将来のこの分野に関して、示峻に富んだお話をいただきありがたく思います。また、今後ともこの分野において研究を先導していただきたいと思います。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】** バイオマーカー値の、特に高齢者（50歳超）における多様性についてはいかがですか。高齢者ではばらつきが大きく、この点が非常に重要だと私は考えています。その一方で、リスクグループや患者における予防や治療的介入は、個人的なモニタリングが非常に重要となります。

そこでお尋ねしたいのは、ハイリスクの人たちのグループ分けや治療域に関して焦点を絞るべき最重要ポイントは何か、ということです。どの虚血マーカー（例えばPOCシステムなど）が最良か、ご存知でしょうか。ご意見をお聞かせ頂ければ幸いです。

**【回答】** 丁寧なご質問をどうもありがとうございます。実際、おっしゃるとおり、特に高齢者などのハイリスク患者では、適正な治療域の特定が特に重要と考えられます。しかし、これらの患者をモニターするのに最良の検査を特定しようとしても、それには、私がクロピドグレル治療患者全般のモニタリングについてほのめかしたのと同じく限界があります。患者のモニターに利用すべき最良の検査も治療域も、まだ分かっていないのです。

**【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】** 丁寧なご質問をどうもありがとうございます。実際、血小板減少症は抗がん剤治療の影響としてよく見られます。しかし、今のご質問で正しくご指摘のとおり、血小板輸血を要するほど重症化することは非常にまれです。そのため、そこから起こり得る臨床的影響のことを過度に強調してはいけません。私の知る限りでは、ITP患者の血小板数

増加に有効であることが証明されているTPO模倣薬は、抗がん剤誘発性血小板減少症の患者ではまだ試験されていないはずです。

**【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。同様に凝固してしまいました。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】** 丁寧なご質問をどうもありがとうございます。ご質問に対する私の理解が正しければ、その患者の血小板は、使用した抗凝固剤のタイプに関わらず、*in vitro*のすべてのチューブ内で凝集したとのことですので、偽性血小板減少症を疑われたのは正しかったと思います。先生のご診断は正しいと考えますので、血液塗抹の顕微鏡検査以外に、それ以上の診断検査はおそらく不要でしょう。それでも血小板計数に適したサンプルを採取したいということであれば、抗凝固剤としてクエン酸-トリス-ピリドキサルリン酸を試してみると良いでしょう。この凝固剤は、すべてとは言えないまでも、ほとんどの場合、偽性血小板減少症の現象を防止または軽減してくれます。

※質疑応答内容の参考資料として作成しました本翻訳内容の正確性は、シスメックス（株）がすべての責任を負うものとし、Prof.Cattaneoが一切の責任を負うことはありません。