

血小板数に着目した、心血管イベントハイリスク群のスクリーニング法

千葉大学大学院医学研究院 循環器内科学

舘野 馨

はじめに

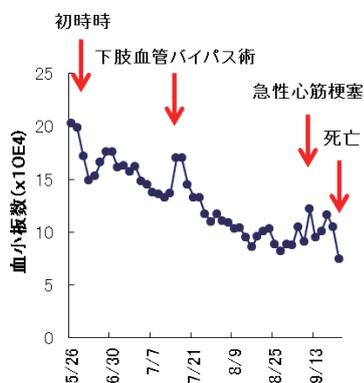
心筋梗塞や脳卒中などの心血管イベントは、患者から生活の質を奪うばかりか、社会的な損失も甚大である。したがって、その発症を予測するマーカーを開発する意義は大きい。我々は最近、心血管イベントの発症直前に、血小板数の経時的減少を示すケースを複数経験した(図1)。そこで血小板数あるいはその経時的変化が、心血管イベントの予測マーカーになるのではないかと仮説を立てた。

そこでまず、重症下肢虚血症例を対象として観察研究(解析対象58例、平均観察期間33.4ヶ月)を行ったところ、心血管イベントを発症した23例で初診時血小板数が有意に低いことを見出した(図2)。また症例を血小板数の中央値で二群に分類したところ、血小板低値群でイベント回避率が有意に低かった(図3)。以上より血小板数またはその経時的変化が、少なくとも重症下肢虚血症例において、心血管イベント発症のハイリスク群をスクリーニングする有用な指標であることが確認された⁽¹⁾。

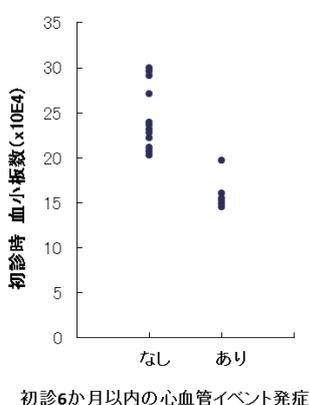
重症下肢虚血症例に対する医療介入は二次予防と捉えられているが、スクリーニング用途での有用性を確認するためには、一次予防レベルでの検証も求められる。ここで我々は、検証の対象として血液透析症例が有用と考えた。そこで今回、本研究において血液透析患者レジストリーによるRetrospective Cohort 研究を計画し、これを実施した。

図1・2・3 重症下肢虚血症例の心血管イベント発症における血小板数低下の意義

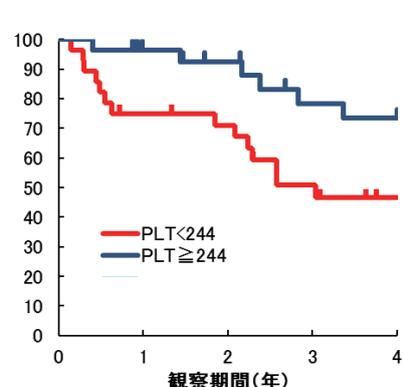
(1) 経時的に血小板減少を来した74歳男性



(2) 初診時の血小板数と心血管イベント



(3) 初診時の血小板数と心血管イベント



結 果

今回の研究対象は、千葉県A病院にて平成20年3月4日の時点で血液維持透析を受けていた167例のレジストリーとした。前述エントリー時点での患者背景と血液データを登録し、主要評価項目は全死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、重症下肢虚血発症の複合エンドポイントとして4年間のフォローアップ期間を設けた。期間中に他院へ転医もしくは腎移植を受けた10例を除外し、計157例を解析対象とした。フォローアップ期間中に38例の主要評価項目が発生した。内訳は死亡6例、非致死性心筋梗塞5例、非致死性脳卒中17例、重症下肢虚血発症10例であった。

血液透析患者に関する既知の予後予測因子として、年齢、血中アルブミン濃度 (Alb)、血中カルシウム・リン積 (Ca x P) が知られている⁽²⁾。そこでこれらの因子と、初診時の血小板数を共変量として、Cox比例ハザードモデルを構築した (表1)。その結果、本コホートにおいて年齢、血中アルブミン濃度、血小板数が予後に影響することが明らかとなった。

表1 血液透析レジストリーによる、心血管イベント発症危険因子のCox比例ハザードモデル

	ハザード比	95%信頼区間	P 値
年齢	1.0462	(1.0218 – 1.0712)	0.0002
Alb	0.1538	(0.0661 – 0.3579)	0.0000
Ca x P	1.0129	(0.9961 – 1.0300)	0.1323
血小板数	0.9564	(0.9209 – 0.9933)	0.0209

考 察

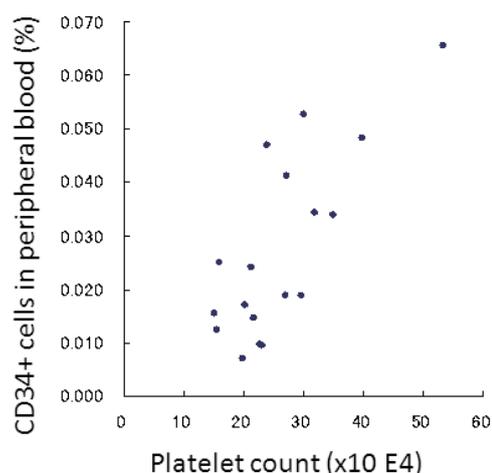
今回の研究で、血小板数の減少は重症下肢虚血症例の心血管イベント発症 (二次予防) 予測に有用であるばかりでなく、血液透析患者での予後予測 (一次予防) でも有用であることが示された。血小板数は年齢とともに低下することが示されているが、今回のコホートでは血小板数と年齢や血中アルブミン濃度との相関は認められなかった (それぞれR=-0.22、R=0.13)。さらに血小板数による予後予測は、既知の危険因子とともに多変量解析を行っても有意であったことから、血小板数の減少は血液透析患者における独立した予後予測因子であると考えられた。

血小板は、血液凝集や炎症の惹起を介して血管病変を悪化させる「悪玉」と認識されており、本研究の成果はある意味、逆説的である。しかしながら血小板は本来、損傷血管の修復を介して血管の恒常性維持に重要な役割を果たす細胞群である。我々の知見は、一定数の血小板を末梢血中に保つような生理学的状態が、心血管イベントの発症を抑制している可能性を示唆する。これが血小板による直接作用なのか、その他の因子に交絡するものなのか、現時点では不明である。しかし興味深いことに、心血管イベントの予測因子である血管内皮前駆細胞 (Endothelial progenitor cells; EPC) 数が⁽³⁾、血小板数と正に相関することを我々

は見出した (図4)。これは血小板およびEPCの産生が低下する病態、および心血管イベントを来す機序に、共通のバックグラウンドが存在することを強く示唆する。その解明によって、動脈硬化研究に大きな進歩が得られることが期待されよう。

これまでに急性冠症候群を発症した症例の生命予後と、血小板活性化指標との関連は報告されているが⁽⁴⁾、血小板数低下との関連や、EPC数または骨髄機能との関連は調べられていない。そこで上記レジストリーとは別個に、重症下肢虚血症例・急性冠症候群症例・透析症例を対象とした新たなレジストリーを本助成によって構築した。同レジストリーの血液検体を用いて現在、フローサイトメトリーによるEPC数の計測、末梢血分画ごとの分子発現解析、血小板機能検査を行い、血小板数との関連を検証している。また今後の心血管イベント発症についてフォローアップし、より精密な心血管予後予測法の開発と、治療標的分子の同定を進めてゆきたいと考えている。これらの研究において、本助成が果たした役割は大きく、この場をお借りして心からの感謝を述べたいと思う。

図4 血小板数とEPC数



要 約

心筋梗塞や脳卒中などの心血管イベントは、患者から生活の質を奪うばかりか、社会的な損失も甚大であり、その発症を予測するマーカーを開発する意義は大きい。我々は重症下肢虚血症例において、血小板数の減少が心血管イベント発症の予測因子となりうることを見出した。本助成により、これら二次予防ケースのみならず、一次予防レベルにおいても血小板数の減少が心血管予後を規定することが明らかとなった。本知見は、より正確な心血管イベント予測因子の同定と、イベント発症抑制に資する分子標的の同定につながる重要な知見と考えられた。

文 献

1. 舘野馨・横山真隆・小林欣夫、重症下肢虚血の心血管イベント予測における血小板数測定の意義、第54回日本脈管学会総会 (2013年)
2. 日本透析医学会：わが国の慢性透析療法の現況 (2001年12月31日現在). p567-597、622-648、2002
3. Rosenzweig A. Circulating endothelial progenitors--cells as biomarkers. N Engl J Med 2005;353:1055-7.
4. Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes: part IV: matrix metalloproteinases and biomarkers of platelet activation. Circulation 2006;113:e382-5.