

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：34602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K07889

研究課題名(和文) 幼若血小板分画検査による動脈硬化増悪の評価

研究課題名(英文) Evaluation of arteriosclerosis by immature platelet fraction

研究代表者

上岡 樹生 (Kamioka, Mikio)

天理大学・医療学部・研究員

研究者番号：00274374

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：動脈硬化の存在によって幼若血小板分画(IPF)が増加するという仮説を明らかにするため、動脈硬化に関連した疾患についてIPFを解析した。頸動脈にプラークを有する症例でIPFは有意に高く、ABI検査でも有意にIPFが高かったがCAVIでは差は認められなかった。大動脈弁狭窄症群では非弁膜症群に比し、IPFは高値傾向であった。抗血小板薬・抗凝固薬投与にて5年以上フォローされている患者20名についての脳梗塞・心筋梗塞・冠動脈閉塞の発生はIPF 3.0の条件で血管イベントの発生が有意に多かった。IPFは動脈閉塞性疾患のリスク評価に役立つ指標となりうる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化の時代において健康寿命の延長は安定した社会を継続させるための大きな課題である。動脈硬化はその大きな危険因子の一つであると言える。本研究では骨髄で産生されて間もない血小板の割合を示す指標である幼若血小板分画(IPF)をパラメータとして使うことで、動脈硬化の病変を有している患者が脳梗塞や心筋梗塞などのより重篤な血管イベントを引き起こすリスクについての評価を試みた。対象の選定のため除外項目が多く、最終的に症例数が少なくなってしまうものの、動脈硬化を有する場合IPFの高値が継続する場合、その動脈硬化では血管イベントのリスクが高いことが示され、一定の成果が得られたと言える。

研究成果の概要(英文)：To clarify the hypothesis that the presence of arteriosclerosis increases the immature platelet fraction (IPF), we analyzed IPF for diseases related to arteriosclerosis. IPF was significantly higher in cases with carotid plaque, and IPF was also significantly higher in ABI, but no difference was observed in CAVI. IPF tended to be higher in the aortic stenosis group than in the non-valvular disease group. Among the 20 patients who had been followed up for more than 5 years on antiplatelet and anticoagulant drugs, the incidence of cerebral infarction, myocardial infarction, and coronary artery occlusion was significantly higher when IPF was higher than 3.0. IPF might be a useful indicator for risk assessment of arterial occlusive disease.

研究分野：臨床検査医学

キーワード：幼若血小板分画 動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

動脈硬化は健康的な生活を妨げる重大な疾患の原因である。動脈硬化の血管内皮では血小板は凝集していると考えられるが、病変部での血小板数の消費は微量であるため病態識別には使うことができない。本研究では動脈硬化が原因の種々の疾患において幼若血小板分画（IPF）が高値傾向を示すことから、動脈硬化の増悪を予見するための指標としてのIPFの位置づけを明らかにする。

2. 研究の目的

動脈硬化の発症と増悪において血小板凝集は重要な要素である。動脈硬化の病変部で血小板が消費されているはずであるが、血小板数にほとんど変動は認められない。本研究では、動脈硬化によりIPFが高値傾向を示すことを明らかにすることで、期間内に以下の要項を明確にすることを目的としている。

動脈硬化を有するとIPFは高値傾向を示す。

弁膜症のIPFは高値傾向となる。

糖尿病患者に動脈硬化が続発するとIPFは高値傾向を呈する。

動脈硬化性疾患においてIPF高値の持続は、脳梗塞・心筋梗塞の発症と関連する。

一連の検討を通して、「動脈硬化の病変部で起きている血小板消費は、IPF値により評価できる」という仮説を検証することで、日本人死因の上位にある心疾患・脳血管疾患の適時な治療方針決定における重要な因子としてIPFを位置づける。

3. 研究の方法

IPFの測定にはシスメックス社のXE-2100、2015年からはXN-9000を使用し、頸動脈エコーは熟練した臨床検査技師が高周波リニアプローブを用いて計測を行い、頸動脈の内膜中膜複合体厚（IMT）肥厚または1.1mm以上のプラークの存在をプラークありとした。

頸動脈超音波検査施行例のIPF値についての検討：高知大学医学部附属病院検査部生理検査システムから2008年から2017年の期間中、頸動脈エコー施行例からIPF検査を行っている症例を抽出し、高値を取ることがわかっている疾患群を除外したものを対象とした。得られた動脈硬化によるプラークを有する137例を疾患群とし、有さない33例をコントロール群とし、Mann-Whitney検定により比較を行った。

大動脈弁狭窄症のIPF値の検討：2008年から2017年の期間中、心エコー検査にて大動脈弁狭窄症（AS）と診断され、かつIPFを測定した18例のAS群と、コントロール群18例の2群間についてMan-Whitney検定により比較した。

糖尿病患者におけるIPF値の検討：2008年から2018年までの頸動脈エコー施行例でIPF検査を行っている症例から慢性腎不全・がんの治療中・血液疾患・炎症性疾患・C型肝炎ウイルス陽性・膠原病・抗凝固薬投与中・抗血小板薬投与中・血小板が基準値から外れて

いる症例を除外したのから糖尿病と診断された症例を抽出し、エコー上動脈硬化を有する疾患群と動脈硬化病変の認められなかった対照群をMann-Whitneyにて比較した。

動脈硬化性疾患におけるIPF高値の持続と脳梗塞・心筋梗塞の発症： で抽出したプラークありの症例の中から5年以上の経過観察がされている抗血小板薬・抗凝固薬投与中の112名のうち20名を抽出し、脳梗塞・心筋梗塞・冠動脈閉塞の発症を調べた。

2008年から2017年の期間中、頸動脈エコー施行例でIPF検査を行っている症例から動脈硬化によるプラークを有する40例と、プラークを有さない32例をコントロール群とし、Mann-Whitney検定により以下の項目について検討を行った。

年齢(歳)、身長(cm)、体重(kg)、収縮期血圧(mmHg)、拡張期血圧(mmHg)、ABI、CAVI、RBC($10^4/\mu\text{L}$)、WBC($10^3/\mu\text{L}$)、PLT($10^4/\mu\text{L}$)、IPF(%)、PDW(fL)、MPV(fL)、P-LCR(%)、TP(g/dL)、GLU(mg/dL)、GLB(g/dL)、ALB(g/dL)、CRE(mg/dL)、UN(mg/dL)、UA(mg/dL)、CPR(mg/dL)、TG(mg/dL)、LDL/HDL、Na(mmol/L)、K(mmol/L)、Cl(mmol/L)、Ca(mg/dL)

4. 研究成果

頸動脈超音波検査施行例のIPF値：動脈硬化によるプラークを有する137例を疾患群とし、有さない33例をコントロール群とし、Mann-Whitney検定により比較を行った。血小板数は $p=0.36$ と有意差を示さなかったが、IPFは $p<0.01$ と疾患群で有意に高く、さらに抗血小板薬・抗凝固薬投与群では非投薬群と比較すると低値傾向を示すことがわかった。投薬群を抗凝固剤・抗血小板薬に分け、コントロール群・非投薬群と併せANOVA検定を行ったところ、非投薬群、抗凝固剤、抗血小板薬、コントロール群の順でIPFは低くなっていくことがわかった。非投薬群についてABI(ankle-brachial pressure index)、CAVI(cardio-ankle vascular index)を調べたところ、ABIでは優位に動脈硬化群でIPFが高く、CAVIでは有意差は認められなかった。ABIは動脈の狭窄状態を示し、CAVIは動脈の硬さを示すことから考えると、IPFは動脈硬化の存在により影響されていると考えられた。

大動脈弁狭窄症のIPF値：AS群とコントロール群において、AS群でのIPFは有意に高値($p=0.04$)を示し、血小板数は有意に低値傾向($p=0.04$)を示した。ASを重症度別にみると、IPFはコントロール群と有意差のあったものは中等症ASのみであったが、血小板数についてはASの進行により有意に低値傾向($p=0.037$)であった。IPFと大動脈弁通過血流速度は正の相関を認めた。IPFと大動脈弁口面積、大動脈弁口面積と大動脈弁通過血流速度については負の相関を認めた。抗凝固薬・抗血小板薬の投薬群を含めた統計解析では、IPF($p=0.39$)、血小板数($p=0.08$)ともに、AS群、コントロール群との比較で有意差は認められなかった。ASでは有意にIPFが高値傾向となり、血小板数は低値傾向となるため、病変部での血小板の消費が影響している可能性が考えられた。IPFと大動脈弁通過血流速度に正の相関、IPFと大動脈弁口面積に同程度の負の相関を認めた。このため、ASにおけるIPF高値傾向に影響している要因が、流速か弁石灰化によるものかはっきりしない結果となっ

たが、ASの病態を考慮すると弁石灰化の影響があると推察された。抗凝固薬・抗血小板薬の投薬患者との比較では、統計学的に有意差はなかったが、投薬によりIPFは低値傾向となり、流速による影響よりは弁石灰化が血小板数およびIPFに關与していることが示唆された。これらの結果より、AS群では非弁膜症群に比し、IPFは高値傾向となり、血小板数は低値傾向となっていた。このため、動脈硬化性変化による血小板消費が、ASにおけるIPF高値傾向に影響している可能性が考えられた。

糖尿病に動脈硬化が続発した場合のIPF値：2008年から2018の期間中、同時期に頸動脈エコーとIPF検査を行っている症例から慢性腎不全・がんの治療中・血液疾患・炎症性疾患・C型肝炎ウイルス陽性・膠原病・抗凝固薬投与中・抗血小板薬投与中・血小板が基準値から外れている症例を除外し得られた中から、糖尿病を病名で持つ患者を抽出し、頸動脈プラークの有り無しで2群に分類した。Mann-Whitney検定にて $p>0.05$ と有意な差は認められず、これまで文献上見解が一致していない状況であった糖尿病におけるIPF値について一定の情報を得ることが出来た。

動脈硬化性疾患におけるIPF高値の持続と血管イベント：抗血小板薬・抗凝固薬投与中の112名のうち、5年以上フォローされている患者20名について脳梗塞・心筋梗塞・冠動脈閉塞などの血管イベントの発生を観察したところ、 $IPF<3.0$ の14名からは1名、 $IPF\geq 3.0$ の6名からは2名で血管イベントの発生が確認された。血栓形成の抑制のため投薬中であってもIPFが高値傾向を示す場合には、動脈性の血管イベントの発生が増加する可能性が示唆された。抗血小板薬・抗凝固薬投与によってもIPFが3.0を超える場合、動脈硬化は進行していることが推測され、加療中にIPF高値が持続していた場合、狭窄・閉塞は増悪していると推定できた。

多項目の検討：期間中にIPF検査を行っている症例から動脈硬化によるプラークを有する40例と、プラークを有さない32例をコントロール群とし、Mann-Whitney検定により身体所見、血液検査、生化学検査、血圧脈波検査等の項目について検討を行った。

年齢(歳)、身長(cm)、体重(kg)、収縮期血圧(mmHg)、拡張期血圧(mmHg)、ABI、CAVI、RBC($10^4/\mu\text{L}$)、WBC($10^3/\mu\text{L}$)、PLT($10^4/\mu\text{L}$)、IPF(%)、PDW(fL)、MPV(fL)、P-LCR(%)、TP(g/dL)、GLU(mg/dL)、GLB(g/dL)、ALB(g/dL)、CRE(mg/dL)、UN(mg/dL)、UA(mg/dL)、CPR(mg/dL)、TG(mg/dL)、LDL/HDL、Na(mmol/L)、K(mmol/L)、Cl(mmol/L)、Ca(mg/dL)について解析を行った結果、年齢、GLB、収縮期血圧、ALB、血圧脈波、CRE、IPF、UN、PDW、UA、MPV、Ca、P-LCRに有意差を認めた。血小板数には有意差は認めなかったものの、その指数は顕著な差を認めており、血小板の数には変化がなくても幼若な網血小板が増えることによる大きい血小板の割合の増加が示唆され、仮説を裏付ける結果が得られた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakamura A, Ueda O, Abe N, Shimada M, Kamioka M, Komatsu M.	4. 巻 32(1)
2. 論文標題 Comparison of Microorganism Detection, Time to Positivity, and Time-Dependent Shift in Viable Bacterial Count from VersaTREK and BacT/ALERT 3D Blood Culture Systems	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rinsho Biseibutsu Jinsoku Shindan Kenkyukai Shi	6. 最初と最後の頁 23-35
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 吉岡 明治, 下村 大樹, 北川 孝道, 嶋田 昌司, 松尾 収二, 上岡 樹生	4. 巻 70
2. 論文標題 深部静脈血栓症における血栓部位および血栓病期とD-dimer値との関連性	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学検査	6. 最初と最後の頁 639-646
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14932/jamt.21-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimomura D, Matsumoto T, Sugimoto K, Takata T, Kouno A, Shimada M, Matsuo S, Kamioka M.	4. 巻 26
2. 論文標題 The First-Derivative Curve of the Coagulation Waveform Reveals the Cause of aPTT Prolongation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Appl Thromb Hemost.	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/1076029620978810.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 上岡 樹生, 松尾 収二
2. 発表標題 多項目自動血球分析装置 XN シリーズ測定・研究項目の解析による血液培養陽性の評価
3. 学会等名 日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tsuchiya N, Matsuo S, Kamioka M
2. 発表標題 Usefulness of PLF-F-Y as a substitute parameter of MPV
3. 学会等名 The 12th Cherry Blossom Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shimomura D, Shimada M, Kamioka M
2. 発表標題 Influence of cryopreservation with dry ice on PT, APTT and Fibrinogen
3. 学会等名 The 12th Cherry Blossom Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 下村 大樹, 松本 智子, 高田 旬生, 河野 紋, 嶋田 昌司, 松尾 収二, 上岡 樹生
2. 発表標題 aPTT延長原因を判別する凝固波形一次微分曲線を用いたフローチャートの構築
3. 学会等名 第22回日本検査血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	今村 潤 (Imamura Jun) (30232614)	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・講師 (16401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	森本 徳仁 (Morimoto Norihito) (60398055)	高知学園大学・健康科学部・教授 (36403)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関