

13. 間質性肺炎における血小板凝集能の検討

研究分担者 半田 知宏 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学 助教

研究要旨

近年の疫学研究により、間質性肺炎患者では心血管イベントのリスクが高いことが示されているが、間質性肺炎における血小板凝集能を評価した研究はない。本研究では、間質性肺炎 59 例と健常者 23 例を対象に、アデノシン二リン酸（ADP）およびコラーゲン刺激による血小板凝集能と、血液中の凝固線溶系マーカーを測定した。全血と platelet rich plasma（PRP）の血小板凝集能を、それぞれ screen filtration pressure と optical aggregometer techniques により測定した。算出された platelet aggregation threshold index（PATI）は血小板凝集能の指標であり、低値であるほど凝集能が亢進していることを示す。ADP 刺激による全血 PATI は、健常者と比較して膠原病性間質性肺炎で有意に低下していた（ $p < 0.05$ ）。しかし、他の疾患群と健常者の間では血小板凝集能に有意な差を認めなかった。一方、d-dimer、thrombin-antithrombin complex（TAT）、von Willebrand 因子は全ての疾患群で健常者よりも高値であった（ $p < 0.001$ ）。血小板凝集能は、疾患重症度の指標や生命予後との関連を認めなかった。特発性間質性肺炎、膠原病性間質性肺炎いずれの疾患においても凝固系の亢進が認められるが、血小板凝集能は膠原病で軽度亢進しているのみであった。

【共同研究者】

渡辺創、谷澤公伸、小賀徹、相原顕作、池添浩平、祖開曉彦、中塚賀也、平井豊博、長井苑子、陳和夫、堀内久徳、三嶋理晃

A. 研究目的

特発性肺線維症に代表される間質性肺炎、慢性進行性で予後不良な疾患である。近年の疫学研究により、間質性肺炎患者では心

血管イベントや深部静脈血栓症のリスクが高いことが示されている。また、凝固線溶系の亢進が認められ、線維化病態に関与すると考えられている。血小板は凝固因子と

の相互作用により血栓形成に関与するが、間質性肺炎における血小板凝集能を評価した研究はない。本研究では、間質性肺炎における血小板凝集能を評価し、その病態との関連について検討することを目的とする。

B. 研究方法

間質性肺炎 59 例(特発性肺線維症 19 例、他の特発性間質性肺炎 23 例、膠原病性間質性肺炎 17 例)と健常者 23 例を対象とした。抗血栓薬内服、5 年以内の悪性腫瘍、肝硬変を有する症例は除外した。アデノシン二リン酸 (ADP) およびコラーゲン刺激による血小板凝集能と、血液中の凝固線溶系マーカーを測定した。全血と platelet rich plasma (PRP) の血小板凝集能を、それぞれ screen filtration pressure と optical aggregometer techniques により測定した。算出された platelet aggregation threshold index (PATI) は、低値であるほど血小板凝集能が亢進していることを示す指標である。同時に血中の D-dimer、TAT、PAI-1、von Willebrand 因子を測定した。また、肺機能検査と 6 分間歩行試験を施行した。

C. 研究結果

ADP 刺激による全血 PATI は、健常者と比較して膠原病性間質性肺炎で有意に低下していた ($p < 0.05$)。しかし、ADP 刺激による PRP-PATI や、コラーゲン刺激では有意差を認めず、他の疾患群と健常者の間では血小板凝集能のいずれの指標も有意な差を認めなかった。一方、d-dimer、TAT、von

Willebrand 因子は全ての疾患群で健常者よりも高値であった ($p < 0.001$)。PAI-1 は疾患群と健常者の間で有意差を認めなかった。血小板凝集能は、肺機能や 6 分間歩行といった疾患重症度の指標との関連を認めなかった。全症例の予後解析では、男性、特発性肺線維症、DLC0 低値が予後不良と関連した一方で、膠原病、全血 PATI 低値、d-dimer 高値は予後良好因子であった。多変量解析の結果、膠原病が予後良好因子である一方で全血 PATI や d-dimer は独立した予後因子ではなかった。

D. 考察

本研究で評価した血小板凝集能は、血小板の機能を評価する様々な方法の中でも gold standard と位置付けられているものであるが、少数例での検討である。特発性肺線維症由来の血小板において P-selectin の発現が亢進し、単球への結合能が亢進している事が報告されており、間質性肺炎の病態における血小板の役割については更なる検討を要する。間質性肺炎において凝固線溶系が亢進しているという本研究の結果は、概ね既報に合致するものであった。血小板と凝固系がどのように関連して肺線維症の病態に関わるのか、さらには抗血小板治療の有効性について、今後の知見の集積が期待される。

E. 結論

特発性間質性肺炎、膠原病性間質性肺炎いずれの疾患においても凝固系の亢進が認められるが、血小板凝集能は膠原病で軽度

亢進しているのみであった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Handa T, Watanabe K, Tanizawa K, Oga T, Aihara K, Ikezoe K, Sokai A, Nakatsuka Y, Hirai T, Nagai S, Chin K, Horiuchi H, Mishima M. Platelet aggregability in patients with interstitial pneumonias. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2016; 33:143-50.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

