

解禁日時:平成 28 年 6 月 9 日(木)午前 3 時(日本時間)

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成 28 年 6 月 9 日

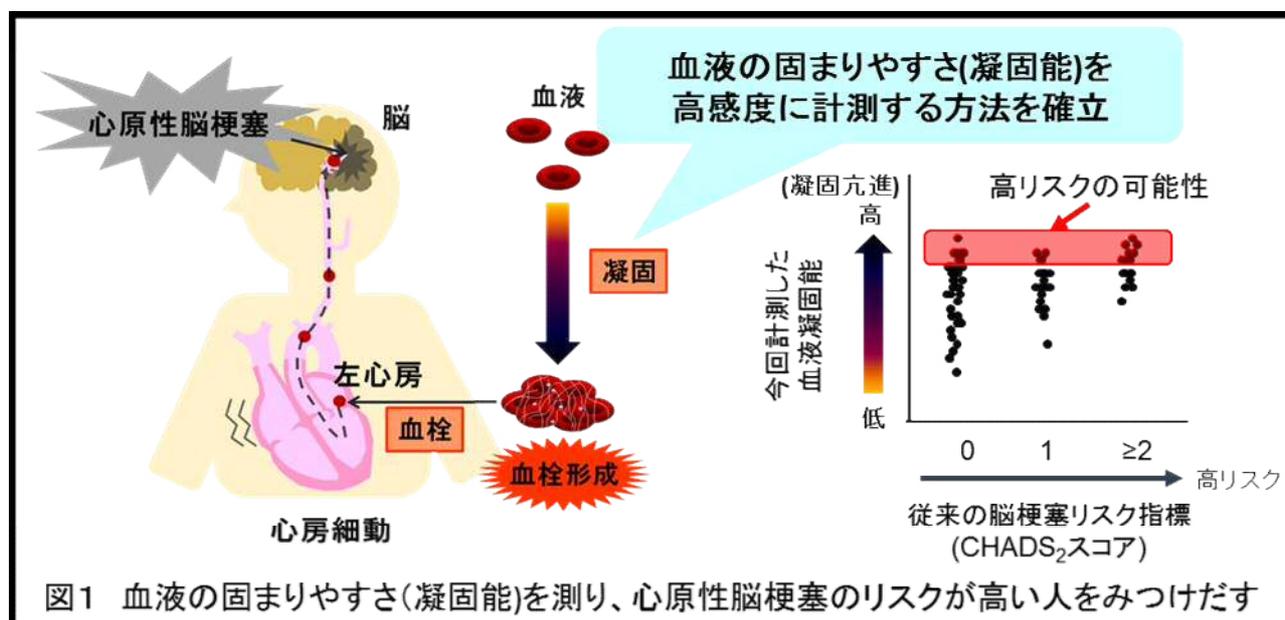
国立大学法人 東京医科歯科大学

「血液の固まりやすさを電気で計測」 — 心原性脳梗塞の発症リスクを高感度に評価できる可能性 —

【ポイント】

- 血液が固まりやすくなる(血液凝固能が亢進する)と心房内などで血栓ができやすくなり、心原性脳梗塞の発症リスクが高まります。
- 血液の誘電率を計測することで、従来は難しかった微少な凝固能亢進が評価できるようになりました。
- 心原性脳梗塞の発症リスク評価と、治療薬の効果判定を感度よく行える可能性が期待されます。

東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科・生命機能情報解析学分野の笹野哲郎准教授、長谷川由貴・濱田里美 大学院生 と、同医歯学総合研究科心臓調律制御学の平尾見三教授の研究グループは、本学先端血液検査学(小山高敏准教授)、循環制御内科学(磯部光章教授)、難治疾患研究所生体情報薬理学(古川哲史教授)との共同研究により、誘電コアグロメーター(ソニー株式会社による実験用試作機)を用いて血液の誘電率変化を測定し、その微分波形から新たな指標を算出することで、血液の微少な凝固能亢進を高感度に検出できることを明らかにしました。この研究は文部科学省科学研究費補助金の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 PLOS ONE(プロスワン)に、2016 年 6 月 8 日午後 2 時(米国東部時間)にオンライン版で発表されます。



【研究の背景】

脳梗塞は、脳の血管が詰まることによって生じます。脳梗塞にはいくつかのタイプがあり、心臓の中で血栓(*1)ができて、脳の血管に詰まるものを心原性脳梗塞と呼びます。心原性脳梗塞は重症になることが多く、突然の脳梗塞の発症によって社会生活を送れなくなることがあり、その発症予防は重要な課題です。心原性脳梗塞の発症予測評価として、CHADS₂ スコアがあります。CHADS₂ スコアとは、心不全・高血圧・高齢・糖尿病・脳梗塞の既往、を点数化したもので、心房細動(*2)にともなう心原性脳梗塞のリスク評価に使用されてきました。近年、心房細動と診断されていない人でも CHADS₂ スコアと脳梗塞の関係が報告されてきています。CHADS₂ スコアは、合併症の有無を点数化するだけで簡単に計算できるのですが、その一方で、脳梗塞のリスク評価指標としては限界があることも知られています。

血液の固まりやすさを血液凝固能と呼びます。血液凝固能には個人差があり、凝固能が高いほど血栓が生じやすくなるので、心原性脳梗塞の危険が高くなります。従来検査では、血液凝固能の低下を調べることはできますが、凝固能の亢進を感度よく評価することは困難でした。また、従来検査の多くは、血液の液体成分である血漿(*3)だけを用いて検査を行っており、血球を含めた血液全体(全血)の凝固能を正確かつ簡便に測ることは困難でした。このため、血液凝固能の亢進は心原性脳梗塞のリスク評価の上で重要であるにもかかわらず、今まであまり調べられてきませんでした。

【研究成果の概要】

我々は、ソニー株式会社製の誘電コアグロメーター(実験用試作機)を用いて、全血の凝固能の評価を行いました。誘電コアグロメーターとは、電極がついたカートリッジの中に血液を入れ、交流電場を加えて誘電率(*4)を計測する装置です。血液が凝固する過程では赤血球が凝集・変形し、血液の誘電率が徐々に変化します。我々は、10MHz帯の誘電率変化から微分波形を算出し、新しい凝固能の指標である EAT (end of acceleration time) を確立しました。

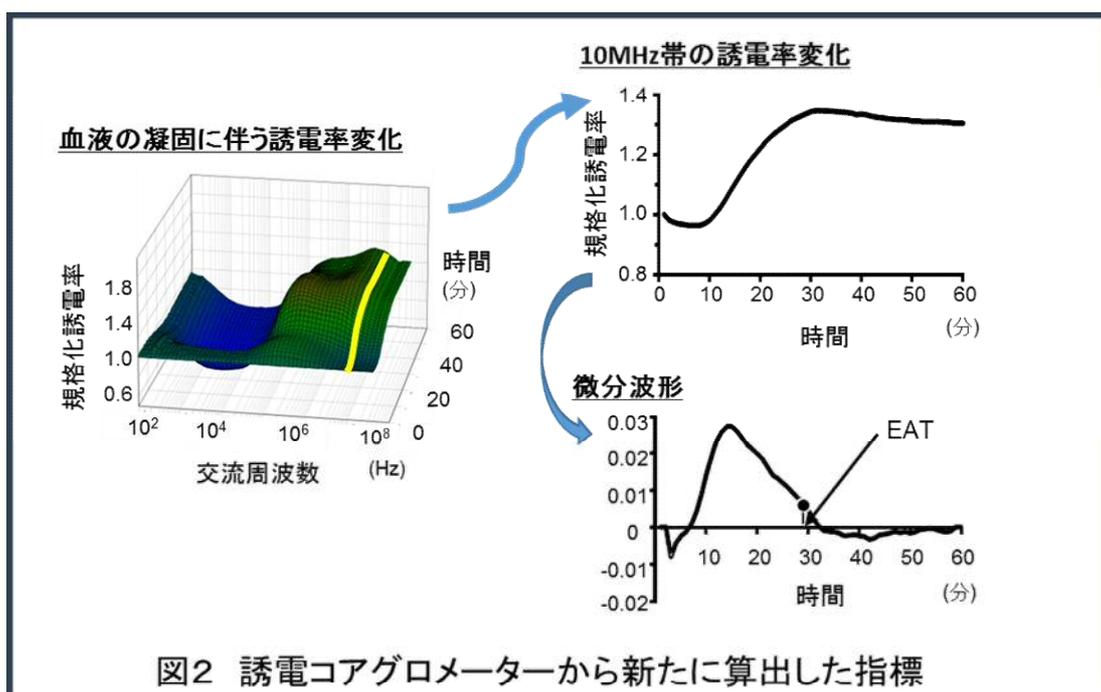


図2 誘電コアグロメーターから新たに算出した指標

EAT が短いと、赤血球はより早く凝集することになり、凝固能が高いといえます。EAT は高い再現性をもって計測可能で、血液に凝固反応を促進させるための試薬(組織因子試薬)をごく微量加えると、EAT は試薬の濃度依存的に短縮し、凝固を低下させるための試薬(ヘパリン)を少量加えると濃度依存的に延長しました。つまり、EAT は凝固能の微少な亢進と低下をどちらも評価できる指標といえます。凝固能が低下した検体では、EAT は従来の凝固能検査である PT や aPTT (*5) などと高い相関を示しましたが、凝固能が亢進した検体では、従来検査の感度が低いため、EAT との相関は得られませんでした。

続いて、心血管疾患の患者さんを CHADS₂スコアによって 0 点、1 点、2 点以上の 3 群に分類し、誘電コアグロメーターおよび従来の検査法による評価を行いました。その結果、脳梗塞リスクが高いとされる CHADS₂スコアの高い群では EAT が有意に短縮しており、凝固能が亢進していることが明らかになりました。この違いも、PT や aPTT という従来の検査法では検出できませんでした。興味深いことに、CHADS₂スコアでは脳梗塞のリスクが低いとされる 0 点の群でも凝固能には大きなばらつきがあり、一部の症例は CHADS₂スコアが高い群と同じ程度の値を示しました。凝固能を抑える薬剤であるワルファリンを内服している症例では EAT は延長し、薬物による治療効果の判定も可能と考えられました。

【研究成果の意義】

今回確立した誘電コアグロメーターによる新しい検査指標は、従来は評価されていなかった赤血球の凝集などを電気的に計測することで、全血の凝固能を高感度に測定できる特徴があります。CHADS₂スコアでは脳梗塞リスクが低いと分類されていた症例の一部には、血液凝固能が亢進している人が含まれていました。血液凝固能を正確に評価した上で治療を開始することで、心原性脳梗塞の発症をより効果的に予防できることが期待されます。さらに、心原性脳梗塞の予防には血栓形成を抑制する薬(抗凝固薬)が用いられますが、これらの薬剤の効果判定にも今回の検査が使用できる可能性があり、今後心原性脳梗塞に対するより効果的な治療に役立てられることが期待されます。

論文 URL: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0156557>(解禁日時を以てリンク予定)

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科
生命機能情報解析学分野 笹野 哲郎(ササノ テツオ)
TEL: 03-5803-5365 FAX: 03-5803-5365
E-mail: sasano.bi@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272
E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp

用語の解説

* 1 血栓

血液が凝固したかたまりのこと。静脈の中や心房の中では、血液凝固反応の最終産物フィブリンを主体として赤血球を多く巻き込んだ血栓が、動脈の中では血小板を主体とした血栓ができる。

* 2 心房細動

不整脈の一種で、心房がけいれんの様に高頻度かつ無秩序に興奮するもの。日本における患者数は 80 万人程度といわれているが、無症状であるために診断されていない人もいる。加齢に伴って発症率が上がるため、今後患者数はさらに増えることが予想される。心房の正常な収縮がなくなるため、心房内で血液がよどんでしまい、血栓を合併することがある。その血栓が脳に飛んでいくと、心原性脳梗塞を起こす。

* 3 血漿・血球・全血

血液は、液体の成分である血漿と、中を流れている血球(赤血球・白血球・血小板など)に分けられる。従来の凝固能検査は、遠心分離機を用いて血球と血漿を分離し、血漿の中の凝固因子というタンパク質の働きを評価するものが多い。血漿と血球を合わせた血液全体を全血とよぶ。全血の凝固能亢進を評価する検査はあまり普及していない。

* 4 血液の誘電率

2つの電極の間に血液を満たし、この電極間に電場を加えると、血球内の正負のイオンが電場に沿って逆方向に移動するので分極する(プラスとマイナスの中心位置がずれる)。この現象によって血液の誘電率は非常に大きな値として観測される。凝固反応の初期に血球が集まってくると、誘電率はさらに上昇する。

* 5 PT と aPTT

プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)の 2 つは、従来から広く行われている凝固能検査である。血液から血漿を分離して検査する。もともと凝固能低下の検査のために開発された経緯があり、凝固能亢進の評価は困難とされる。