

抗血小板、抗凝固療法 ①

<https://l-hospitalier.github.io>

2017. 12

【白色血栓と赤色血栓】 動脈血栓は血小板が主体で**血小板血栓**、**白色血栓**と呼ばれる。 静脈血栓はフィブリンと**赤血球**が主体の**赤色（フィブリン）血栓**。 通常、静脈側の血管断面積は動脈より数倍広い（その結果、流速は動脈が数倍早い）。 管内の流体は壁での流速（shear rate、**ずり速度**）はゼロ（no slip condition）で中心側の流速が速い。 この流速分布の傾き（速度勾配）が急なほど**ずり応力**（shear stress）が高くなる。 このため動脈側では**ずり応力**による内皮傷害が起き限局性血小板血栓ができる。 血小板は**ずり応力**が高いところで活性化される。 結果は**動脈側には血小板血栓**。

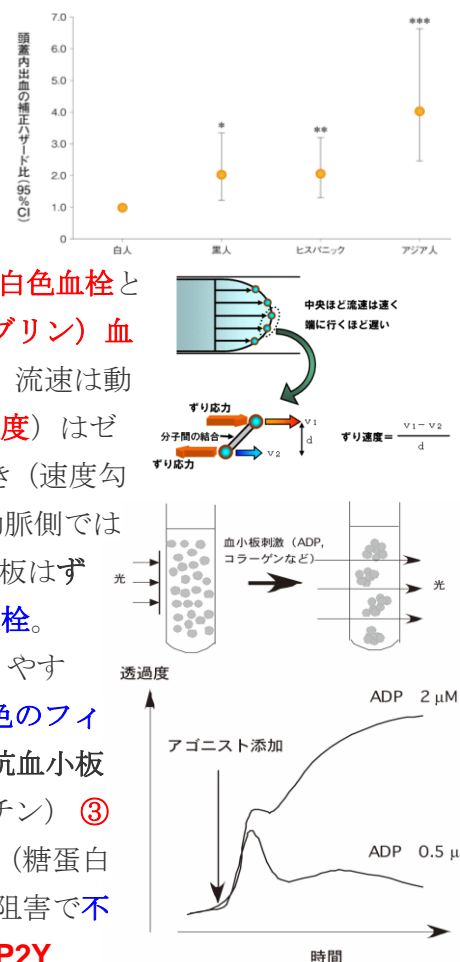
流速が遅いとフィブリノーゲンが活性化されて*1フィブリンになりやすく、この場合は血栓形成の際に赤血球をまき込むので**静脈側は赤色のフィブリン血栓**。 これが抗血栓療法の重要な概念。 【抗血小板薬】 抗血小板薬には ① COX 阻害剤（アスピリン） ② PDE 阻害剤（ペルサンチン） ③ ADP 受容体経路阻害剤（クロピドグレル） ④ グリコプロテイン（糖蛋白 GP） II、III 阻害剤（チロフィバン）。 ① は COX1 阻害→TXA2 阻害で**不可逆的血小板凝集阻害** ② はチエノピリジン誘導体で不可逆的に **P2Y**

（ADP）受容体を阻害→抗血小板作用。 パナルジン、プラビックス、エフィエントと改良されステント手術後はアスピリンと併用する。 個体間で酵素活性に遺伝的多型があり、クロピドグレルで白人の 25%，アジア系米人の 50%に機能喪失型対立遺伝子を持つ。 いずれも出血との兼ね合いで多数のトライアルの結果がデータベースに登録されている*3。 【クロピドグレル】と **warfarin** は個体の **CYP2C9/19** の対立遺伝子（allele、アレル）有無で効果が異なる。 クロピドグレル服用の健常日本人 20/117 名（17%）で in vitro の血小板凝集抑制は正常の 10%以下であった*5。 【抗凝固薬】 心房細動では静脈側である左心房（左心耳）に血栓ができ脳に飛ぶことが多いので**抗凝固療法**が有効とされる。 ウィスコンシン大の ① **warfarin** が有名。 ビタミン K 不足（**肉納豆**ニクナナトウ、**II IX VII X 因子**を阻害）を作る。 催奇形や遺伝的酵素活性多型で使いにくい。 ② ヘパリンは**アンチトロンビンIII**活性化→**Xa** 因子を不活化。 選択的**Xa** 因子阻害剤のフォンダパリヌクスや ③**直接トロンビン阻害剤** アルガトロバン（スロンノン、静注）やダビガトラン（プラザキサ、経口）。 いずれも出血とのバランスで実際に生命予後を改善するかデータの一致しないことが多く議論が多い。

心房細動の脳塞栓抑制効果に勝るワーファリンは WARSS（2000）で非心源性塞栓についてアスピリンと差がなかった。 WARCEF（2010）はランダム化二重盲検で非心房細動性心不全に warfarin は無意味（vs. aspirin 325mg）を示した。 日本では欧米の PT INR 2 ~3 では出血が多く **INR 1.6~2.59** の狭い範囲で成績が良い（阪大）。

最上部右は warfarin 使用時の脳出血がアジア人は白人の 4 倍多いことを示す図。

*1ハリソン 5 p765 に血管内皮細胞が関与する血栓形成メカニズムを記載。 *2 ウイルヒョウの 3 主徴（内皮傷害、異常血流、凝固能亢進）も試験必出。 *3 抗血栓療法トライアルデータベース（<http://att.ebm-library.jp>） *4 日本では 325mg のアスピリンは胃腸障害による脱落例が多くデータを集積できなかった（阪大）。 *5 梅村和夫（浜松医大薬理）J Thromb Haemost 6; 1439-41. 2008、FDA（2010）はアジア系米国人で無効例が多いことをクロピドグレルの貼付文書に黒枠で記述を指示。 血小板凝集試験はクエン酸採血、コラーゲン、ADP、アドレナリンを添加、光透過度の変化で測定（図）。



P2Y は purinergic receptor (プリン作動性受容体)。細胞膜の G 蛋白質共役受容体の一。

CYP は cytochrome P450。薬学では spell out しないでの使用 OK。CYP の後はファミリー（数字）、サブファミリー（英字）、分子種（数字）の順。

