

—抗血小板薬と抗凝固薬—

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

2019.7

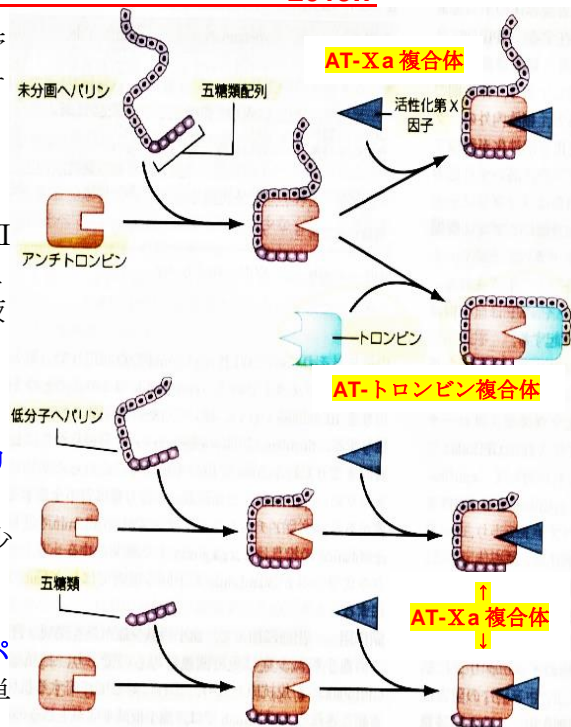
感染対策の基礎知識

#199

【抗血小板薬】正常な血管内で循環している血小板は血管に裏打ちされた内皮細胞から放出される NO とプロスタサイクリンにより不活性化状態が保たれる。内皮細胞には CD39 (膜結合型細胞外 ADPase) が発現、血小板からの ADP を分解する。血管壁損傷でこれらの機能が失われると血小板は ADP、TxA₂ を放出、血小板上の GP I b/II b/III a を介して vWF やフィブリノゲンに接着。血管以外の組織に発現している組織因子 (III) も VII 因子と結合して血液凝固を開始する。抗血小板薬としては ①少量のアスピリンは COX I を不可逆的に阻害しプロスタサイクリン/トロンボキサン A₂ 比を上昇させる ②血小板の ADP 受容体 P2Y₁₂ を阻害するチエノピリジン系と ticagrelor ③ジピリダモール (ペルサンチン) はホスホジエステラーゼ阻害、cAMP 分解を遅らせる。cAMP の増加は細胞内 Ca²⁺ を減少させ血小板活性化を阻害 ④GP II b/III a 阻害剤はインテグリンによる血小板凝集阻害 (既述)

【抗凝固薬】①ヘパリン: アンチトロンビン AT を 1000 倍活性化。未分画ヘパリンは平均分子量 15000 で力価は不安定。大部分は 18 単糖 (分子量 5400) 以上でトロンビン-AT 複合体と AT-Xa 複合体の両方に結合し、抗トロンビンと抗 Xa 作用は 1 対 1。低分子ヘパリン LMWH は AT と Xa 因子の結合した AT-Xa 複合体に結合し Xa を阻害。抗トロンビン作用は 1/20。持続点滴には出血の少ない LMWH や合成 5 単糖フォンダパリヌスクに置き換えられた。A. ヘパリン使用法の注意点: ヘパリンは血管内皮に吸着し低用量では無効。始めは内皮細胞に結合して無効だが血管内皮がヘパリンで飽和すると急激に血中濃度が上昇。このためモニタ結果を見て容量を増減すると初期に過剰投与を起こすので予防では通常固定用量で使用¹⁾。5000 単位を一日 2~3 回皮下注 (日本人は少なめに²⁾)。半減期も初期は血管内皮の吸収で消失し短い飽和で延長、クリアランスは用量依存性である。活性化血小板から血小板第 4 因子 (PF₄) が出るとヘパリン効果は減弱。結果はヘパリンの用量-効果関係の強い非線形性で効果予測は不可能。B. モニタリングは必要: ヘパリンの出血は重篤なので aPTT もしくは抗活性化 X 因子レベル³⁾を測定 (aPTT 試薬は標準化されていない)。抗 Xa 因子レベルの治療域は 0.3~0.7 単位/mL だが標準化されていないので検査室により結果は異なる。静脈血栓症ではフィブリノゲンと第 VIII 因子の増加⁴⁾は aPTT 短縮を起こすので注意 (抗 Xa 因子は影響を受けない)。ヘパリンの薬理的限界⁵⁾はプロトロンビンをトロンビンに変換するプロトロンビナーゼ複合体とヘパリンが結合して抗トロンビン作用がなくなることで血小板に富む血栓中では PF₄ の放出が多くヘパリンは不活性化されヘパリン投与中でも血栓は増大。副作用は出血とヘパリン惹起性血小板減少症 (HIT)。②ワーファリン: この種の薬は不活性化型 VK (2,3 エポキシド) を還元 (活性) 型 VK へ変換するエポキシレダクターゼを阻害する VK 依存型。③直接トロンビン阻害薬は岡本彰祐氏開発のアルガトロバン (スロンノン) やダビガトラン (プラザキサ)。④遺伝子組み換え活性型プロテイン C (r-APC、recombinant activated protein C、アナクト C) は敗血症性ショックの死亡率を著しく改善し FDA が認可。しかしその後の 2640 例では rAPC 投与群死亡率 18.5%、プラセボ群 17%と無効⁵⁾ (N Eng J Med. 005;353:1332-41)。r-APC の小児の治験 Lancet 2007; 369 (9564:836-43)) でも有用性を示せず 2011 年市場から撤退。

¹⁾ハリソン 5, p771。予防低用量ではモニタ不要とも。腎外排泄とあるが、貼付文書では 96 時間で 90%尿中。Goodman & Gilman は網内系で分解だが活性は残るので GFR30 以下は禁忌。²⁾「ヘパリンは aPTT を n 倍にコントロールという考えがありますが、管理人は反対です。欧米の抗血栓療法をそのまま日本人に当てはめるのは危険です」(金沢大、血液呼吸内科 HP)。³⁾ハリソン 5 や Goodman & Gilman に記載があるが日本で臨床検査を受注する企業はない(2019)。⁴⁾急性期炎症性蛋白も。⁵⁾日本限定で先天性プロテイン C 欠乏症に起因する血栓症、肺塞栓、電撃紫斑病にのみ認可。トロンボモジュリン (リコモジュリン) は DIC 離脱率や出血などに関し今のところヘパリンより成績が良い。



↑未分画ヘパリンは AT-トロンビンと AT-Xa の両方に結合する。LMWH と 5 単糖は AT-Xa 複合体にのみ結合して Xa を不活化。

←用量依存性 (非線形) クリアランスの代表はアレピアチンで濃度が高いと肝の代謝酵素 CYP2C9, CYP2C19 が飽和して分解されにくくなり、ますます濃度が上がる。使いにくい薬の代表、