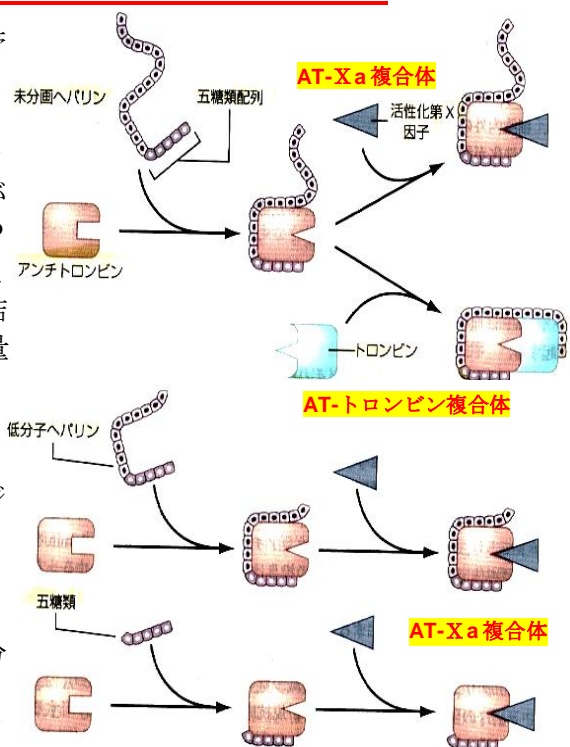


【抗血小板薬】正常な血管内で循環している血小板は血管に裏打ちされた内皮細胞から放出される NO とプロスタサイクリンにより不活性化状態が保たれる。内皮細胞には CD39 (膜結合型細胞外 ADPase) が発現、血小板から放出される ADP を分解する。血管壁損傷でこれらの機能が失われると血小板は ADP、TxA2 を放出、血小板上の GP I b/II b/III a を介して vWF やフィブリノゲンに接着。血管以外の組織に発現している組織因子 (Ⅲ) も VII 因子と結合して血液凝固を開始する。抗血小板薬としては ①少量の **アスピリン** は COX I を不可逆的に阻害しプロスタサイクリン/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を阻害、cAMP 分解を遅らせる。cAMP の増加は細胞内 Ca^{2+} を減少させ血小板活性化を阻害 ④ **GP II b/III a 阻害剤** はインテグリンによる凝集の阻害 (既述)

【抗凝固薬】① **ヘパリン** : 未分画ヘパリンは 18 単糖 (分子量 5400) 以上のものはトロンビン-アンチトロンビン複合体の双方に同時に結合、トロンビンを不活化。平均分子量 15000 以上のヘパリンはトロンビン阻害と Xa 阻害は 1 対 1。 **低分子ヘパリン LMWH** はアンチトロンビンと Xa 因子の結合した AT-Xa 複合体による Xa 阻害を促進。 **持続点滴** には Xa 阻害の **LMWH** か **合成 5 単糖フォンダパリヌスク** を推奨。 **A.ヘパリン 使用法の注意点** : ヘパリンは血管内皮に優先的に吸着し **低用量では無効**。始めは内皮細胞に結合して効果がない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** になるので予防では通常は **固定用量** で使用¹⁾。5000 単位を一日 2~3 回皮下注 (日本人では少なめに²⁾)。血中半減期も初期は血管内皮の吸収による消失で短い飽和すると長くなる。活性化血小板から血小板第 4 因子 (PF4) が放出されるとヘパリンの効果は減弱。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で **aPTT** もしくは **抗活性化 X 因子レベル**³⁾ を測定 (aPTT 試薬は感度がばらつき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って結果は異なる。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** をおこすので注意 (抗 Xa 因子は影響を受けない)。ヘパリンの薬理的限界³⁾ 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** : この種の薬品は不活性型 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、貼付文書は 96 時間で 90%尿中。グッドマン・ジルマンは網内系で分解、ヘパリンは **GFR=30 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 Katzung, Goodman&Gilman に記載があるが日本で臨床検査を受注する企業は? (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 の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 の両方に結合できる。

LMWH と 5 単糖は AT-Xa 複合体にのみ結合して Xa を不活化。