

## 講演 2

# 血栓症と その治療薬 —最近の話題—

三重県立看護大学 薬理学  
教授

林 辰弥



講演 2 では、三重県立看護大学の林辰弥教授に血栓症とその治療薬の最近の話題などについてお話しいただいた。

林教授は、血栓症とは何かについて説明し、血栓性疾患が増加していると指摘。血栓性疾患の成因や治療法、その治療薬の研究は価値がある研究であることを強調した。そして、血栓症治療薬として、抗血小板薬、抗凝固薬、血栓溶解薬があるとし、抗血小板薬としてアスピリン、抗凝固薬としてワルファリンとヘパリンなどについて解説。さらに自身も製剤化に関わったトロンボモジュリンについても紹介された。

日時：平成25年5月17日(金) 15:15~16:25

場所：大手町サンケイプラザ 301~303号室

### はじめに

本日は、血栓症の治療薬の最近の話題を紹介させていただきます。

出血した際には血液は基本的に固まる性質を持ち、それは2種類に分けられます。そのうち、生理的に血液が固まることを生理的止血血栓とい

い、身体の生体防御の働きから起こります。すなわち、怪我したときなどに血が止まらなくなると、出血で死んでしまいますので、それを止めるため、および出血したところから細菌が入らないようにするため、血が固まります。

もう一つは、血管の内側にできた傷をふさぐためにも血は固まりますが、それが時として過剰になり、血液の凝固塊になる病的血栓です。本日は、

基本的に後者を中心にお話しします。

## 血栓症とは

### ●血栓症の研究をはじめた理由

血栓症とは、血管内に過剰に血栓が形成され、それによって血管が閉塞する病態です。

古くはヒポクラテスをはじめとする古代ギリシャの医師たちによる下肢の静脈瘤についての記載があります。しかしながら、過去には、深部静脈血栓症に関する記載はほとんどないといわれています。

私がなぜ血栓症の研究を始めたかですが、日本人の死因の第1位は悪性腫瘍で、それに関する研究は盛んにされており、悪性腫瘍の治療法や予防法の開発は、やはりいまの研究の主流になっていますが、血栓症も目立ちませんが、日本人の死因の第2位に位置していると考えられるからです。

すなわち、平成22年度の10万人当たりの死因別統計では、第1位は悪性腫瘍で279.6人（29.5%）であるのですが、2位は心血管障害で149.7人（15.8%）、3位は脳血管障害で97.6人（10.3%）であり、心血管障害と脳血管障害は、ともに血栓性疾患と考えられ、心血管障害と脳血管障害による死亡率を足すと26.1%となり、その死亡率は悪性腫瘍による死亡率に匹敵します。

ですから、血栓性疾患の成因や治療法、それに対する薬の研究は、非常に価値のある研究だといえます。

血栓症の発症は、生活習慣病が大きなリスクであることは周知の事実です。肥満、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙、運動不足などが、血管病変、動脈硬化、血管狭窄、血管内皮障害に結びつきます。動脈硬化のように血管が硬くなると、そこに凝固塊が居続けやすくなり、そうすると、心血管障害や脳血管障害、肺塞栓症が起こって、血栓性疾患になってしまいます。

### ●動脈血栓と静脈血栓

血栓症は、動脈血栓と静脈血栓に分けられます。動脈血栓は、一般的には血小板が集まることによって起こる血栓です。白色血栓といわれ、白い

色をしています。これは、抗血小板薬で治療と予防をします。その代表例がアスピリンで、抗炎症薬やかぜ薬として使われますが、血小板凝集を抑制する血栓症治療薬としても使われています。その他に、抗血小板薬としては、パナルジン、クロピドグレル、シロスタゾールなどがあります。

静脈血栓は、血液凝固亢進、つまり血液がうっ滞した、血流の遅いところで起こります。本体はフィブリンで、フィブリンが固まる時に赤血球を巻き込んで赤い色をしているので、赤色血栓といわれています。あるいは、血小板も少し含まれてしまうので、混合血栓ともいわれています。

これは、抗凝固薬で治療と予防をします。その代表がワルファリンとヘパリンで、最近では活性化プロテインCやトロンボモジュリンが売り出されています。私自身もトロンボモジュリンの製剤化に関わりましたので、これについては、最後に説明させていただきます。

## 抗血小板薬

### ●アスピリン

まず、抗血小板薬について説明します。その代表がアスピリン、つまりアセチルサリチル酸です。ベンゼン環についている水酸基がアセチル化されている構造です。本来はサリチル酸として開発され、それは柳から抽出されていたのですが、その副作用が大きかったため、アセチル化することにより副作用を軽減し、製剤化されました。

アスピリンは、1897年にドイツのバイエル社のホフマン博士によって合成されたのですが、作用機序が分かったのは1971年でした。イギリスのベイン博士が、アスピリンが血小板凝集・血管収縮をもたらしプロスタグランジンの生成を抑えることを報告したのです。そのことでベイン博士はノーベル賞を取りました。

1985年には米国FDAが心筋梗塞の治療薬として承認し、脳梗塞と心筋梗塞の標準的予防薬として使われるようになりました。2000年には厚生労働省が抗血小板薬として承認し、2005年に川崎病の治療薬として承認されています。

## ●血小板凝集を抑制する仕組み

創傷部位には、細胞と細胞の間にあるコラーゲンが出てきますが、コラーゲンの上にフォンビレンブランドファクターという血液中の因子が集まってきます。この上に血小板がGPIbという受容体を介してつきます。血小板上のGPIbがコラーゲンにつくと、GPIIb/IIIaという手が出てきて、血小板が活性化された状態になり、この活性化によりADPが血小板から放出されると自分自身、あるいはその他の血小板に作用して、GPIIb/IIIaというもう一つの手を出すように働きます。そうすると両手を出した血小板がたくさんできてきて、それらががっちりとコラーゲンの上、あるいは血液中のフォンビレンブランドファクターに結合します。また、フィブリノーゲンはGPIIb/IIIaに結合するといわれており、これを介しても血小板が集まってきます。実は、血小板凝集は、血小板だけが集まっているのではなく、血小板の間にフォンビレンブランドファクターやフィブリノーゲンがあり、それらが血小板をつないだ結果として血小板が集まっているように見えるのです。

つまり、創傷部位に血小板が集まってきて、結果的に血小板血栓ができ、血が固まるのです。そうすると、血小板の凝集を防ぐには、血小板を活性化させず、ADPが作用するのを抑えればよいという考え方が成り立ちます。

アスピリンですが、トロンボキサン $A_2$ の産生を抑えます。トロンボキサン $A_2$ は血小板の凝集を激しく促進しますが、アスピリンはこの合成を阻害します。細胞内のcAMPは、血小板凝集を抑制します。このcAMPの産生を抑制することで血小板を凝集させるのがADPで、シロスタゾールはcAMPが血小板凝集をよりよく抑制できるよう、この分解を抑えてcAMPによる血小板凝集の抑制を促進します。すなわち、細胞内カルシウム濃度増加が、血小板凝集を惹起するので、これを抑えてしまえば血小板凝集は抑えられることになります。

セロトニンもホスホリパーゼCの活性化を介して血小板凝集を促進しますが、サルボグレラートはセロトニンの受容体に対する結合を抑えることによって、セロトニンにより惹起される血小板凝集を阻害します。

以上が、血小板が凝集する仕組みと、それを抑制することによる血栓症治療薬の考え方です。本日は、抗血小板薬として、アスピリンに焦点を絞って説明します。

## ●アスピリンジレンマ

炎症が亢進すると、リン脂質にホスホリパーゼCが作用し、アラキドン酸ができてきます。そのアラキドン酸にシクロオキシゲナーゼが作用して、トロンボキサン類とプロスタグランジン類が作られます。プロスタグランジン $I_2$ は血小板凝集を抑制しますが、逆にトロンボキサン $A_2$ は、血小板凝集を促進します。これがアスピリンジレンマと呼ばれるものです。すなわち、低濃度のアスピリンでは、積極的にトロンボキサン $A_2$ ができないことにより血小板凝集を抑える方向に働き、プロスタグランジンができないことによる血小板凝集の抑制に関しては、代償作用が働くといわれています。

ですから、アスピリンが低濃度の場合は、トロンボキサン $A_2$ を抑えることによって血小板凝集が抑えられると考えていいでしょう。高濃度になると、プロスタグランジン $I_2$ の抑制による血小板凝集の促進も同時に出てきてしまうので、作用が相殺され効いていないような感じになります。

アスピリン喘息のことを聞いたことがあると思いますが、これはアラキドン酸がシクロオキシゲナーゼによって、トロンボキサンとプロスタグランジンになるところをアスピリンが抑えるので、アラキドン酸がリポキシゲナーゼによってロイコトリエン生成の方に流れて行ってしまい、そうすると、気管支を収縮するロイコトリエンがたくさんできてしまうのです。アスピリンによって気管支が収縮し、喘息を悪化させるというのはこういう機序によるといわれています。

## ●アスピリンの副作用

アスピリンには副作用があります。プロスタグランジンは、悪いことだけでなく、いいこともしています。プロスタグランジンは、子宮収縮作用を有することから陣痛促進剤として使われていて、オキシトシンとプロスタグランジンは、陣痛

促進薬として有名です。

プロスタグランジンは、子宮筋収縮以外に、胃の血流の保持、粘膜保護、胃酸分泌抑制、あるいは腎臓の組織の保護に役立っているため、アスピリンをどんどん服用していると、胃酸分泌の抑制が抑制され、そのため、胃障害として消化管出血などを起こします。アスピリンの副作用としては腎障害も起こります。これはプロスタグランジンの良い役割を抑えることで起こるのです。ですから、アスピリンを使用する際には、このようなことを注意する必要があります。

## 抗凝固薬

### ●ワルファリン

次に、抗凝固薬についてお話しします。一番有名なのがワルファリン（ワーファリン）です。

歴史は古く、1920年代にカナダで、新しい牛の病気としてスウィートクローバー病がショフィールドによって報告されました。それは、カビのついたスウィートクローバーを食べた牛が、外傷時や去勢手術、角の切除の後に出血が止まらなくなって死亡する症例でした。

その後、1940年代にウィスコンシン大学のリンクは、腐敗したスウィートクローバーから出血性惹起物質であるジクマロールの抽出・精製・合成に成功しました。そして、1941年から1942年にウィスコンシン大学とメイヨー・クリニックからヒトの肺塞栓、DVTに対する治験が報告されました。1948年には、ジクマロールの誘導体の一つとして合成されたNo.42が殺鼠剤として使われます。これが、よく効く殺鼠剤で、ウィスコンシン・アルミニ・リサーチ・ファウンデーションの頭文字をとり、クマリン系薬物の語尾を付けてワルファリンと名付けられました。

そして1954年にワルファリンの有効性と安全性がヒトでも確認され、1962年には国内でも発売されるようになりました。1978年にはヒルシュによってイギリスと北米の抗凝固法を比較する臨床試験が実施されてワルファリンの有効性が確立され、1983年にWHOがINRを提唱しました。



会場をぎっしりと埋めた聴講者

### ●血液凝固が起こる理由

血液凝固が起こるのは、フィブリンができるからです。フィブリノーゲンからフィブリンにする酵素をトロンビンといいます。トロンビンはプロトロンビンからできますが、プロトロンビンをトロンビンにする酵素が活性型第X因子です。ワルファリンは、プロトロンビンの生成と第X因子の生成を阻害します。

これまで抗凝固薬は、トロンビンの生成を阻害しようと考えられてきました。それは、トロンビンの生成を阻害すればフィブリノーゲンからフィブリンにならないので、血栓はできないと考えたからです。

もう一つ、フィブリンができないようにする機構があります。それは過剰に生成したトロンビンが血管内皮細胞上のトロンボモジュリンというコファクターと結合すると、抗凝固プロテアーゼ前駆体のプロテインCを活性型のプロテインCにかえ、この活性型プロテインCが、血液凝固系においてとても重要な役割を果たしている第Ⅷa因子や第Va因子というコファクターを分解します。そうすると、かなり上流から血液の凝固を止めることができると考えられ、いま売られている活性化プロテインCとトロンボモジュリンは、このように血液凝固の上流に作用することで血液凝固を止める薬だと言えます。ただ、活性化プロテインCは出血傾向が強いので、いまはプロテインC欠損症に対して使うというように用法が限定されています。

トロンボモジュリンに関しては、DIC（播種性

血管内凝固症候群)の症例にだけ使うと特定されていますが、これも有名な抗凝固剤です。

### ●ワルファリンとビタミンK

ワルファリンは、ビタミンKと拮抗します。つまり、ビタミンKが血液凝固には重要だということです。プロトロンビンや第Ⅶ因子、第Ⅸ因子、第Ⅹ因子は、それらの合成にビタミンKが必要なのです。ですから、ビタミンKをなくしてしまうと、この4種の蛋白質は完全な形で合成されなくなります。そのため、機能不全を起こして血液が固まらなくなるのです。

ワルファリンを飲んでいる患者さんがビタミンKを摂取すると、ビタミンKが凝固因子の産生を促してしまうため、ワルファリンが効かなくなってしまうわけです。血栓症の患者さんがワルファリンを飲んで血が固まらないようにしているのに、ビタミンKが入っている納豆を食べて血を固まりやすくするというのは変な話ですので、ビタミンKを含む納豆はワルファリン投与患者には禁忌なのです。

### ●ヘパリン

ヘパリンも有名な抗凝固薬です。これは、米国のハウエルの研究室で医学生のマクリーンが偶然に犬の肝臓から発見した抗凝固成分でした。このマクリーンは、どうしても医学生になりたかったのです。西海岸で生活していたマクリーンは、アルバイトをして学費を貯め、東海岸にあるハウエルの研究室に行って1年間だけ実験させてくれと頼みました。ハウエルは、結局1年間だけマクリーンを研究室に置くことにし、その1年間でマクリーンは犬の肝臓から抗凝固成分を発見したのです。そして肝臓のラテン名にちなんでヘパリンと名付けられました。ただし、それ以前に、パブロフ、あるいはドヨンが発見したという説もあります。

1930年代にはジョベスが、ヘパリンがウロン酸とグリコサミノグリカンが繰り返し結合した高硫酸化グリコサミノグリカンであることを同定し、1930年からトロント大学のムレーが臨床試験を始めました。そして1970年代に、ローゼンバーグが、ヘパリンの抗凝固作用の詳細な機序を明らかにし

ました。1976年には低分子ヘパリンが発見され、1983年にはチョイらのグループがヘパリンに存在するアンチトロンビン結合配列ペンタサッカライドの合成に成功し、1992年に国内で低分子ヘパリンのダルテパリンが発売されました。

低分子ヘパリンと未分画ヘパリンには、作用に少し差があります。これについてはのちほどお話しします。2007年にアンチトロンビンの結合配列ペンタサッカライドであるフォンダパリナックス(アリクストラ)が発売されました。

ヘパリンの分子全体は負(-)に帯電しています。一般的には、ヘパリンは、アンチトロンビンがトロンビンを阻害したり、アンチトロンビンが活性型の第Ⅹ因子を阻害するのを助けるわけで、試験管内でヘパリンとトロンビンを混ぜても何も起こりません。すなわち、そこにアンチトロンビンが存在しない限り、ヘパリンは作用しないのです。

アンチトロンビンが活性型第Ⅹ因子を阻害する場合と、アンチトロンビンがトロンビンを阻害する場合のヘパリンによる作用の促進に差があるのかを研究した人がいます。

その研究から、ブリッジングセオリーとアロステリックセオリーが明らかになりました。アンチトロンビンによるトロンビン阻害の場合は、全体的に負に帯電したヘパリンがトロンビンとアンチトロンビンをつなぐ感じです。すなわち、ヘパリンに橋渡しされることによって、アンチトロンビンがトロンビンを阻害する形になっています。すなわち、マイナス荷電のヘパリンの上で両者が集合するのです。

しかし、第Ⅹ因子を阻害する場合は、アンチトロンビンの構造が、ヘパリンと結合するだけで、わずかに変わります。構造が変わった時点で、活性型の第Ⅹ因子を阻害するのにフィットした形になります。低分子ヘパリンは活性型第Ⅹ因子の阻害を特異的に促進するヘパリンなのです。アンチトロンビンが活性型第Ⅹ因子を阻害する場合は低分子ヘパリンでいいのですが、トロンビンを阻害させようとする、低分子ヘパリンではまったく無理です。アンチトロンビンと結合するだけで、鍵と鍵穴の関係はまったく変わらないので、うまくフィットしません。



微小循環障害の特徴は、虚血によって腎臓や肺など多数の臓器が機能不全に陥り、中枢神経系の虚血性変化としては意識障害や多彩な局所神経症状が現われることです。消化管では急性の潰瘍による下血、腹痛などが起こったり、肺では肺梗塞のために呼吸困難などの症状を呈します。それにより、一過性のショックを呈することもあるといわれています。

これはDICの特徴で、消費性の凝固障害が起こります。すなわち、組織因子という凝固に中心的な役目を果たすものが細胞表面に多く発現し、外因系の血液凝固が促進されるのです。そうすると、第Ⅷ因子、第Ⅴ因子、アンチトロンビンなどが大量に消費され、結局、固まって欲しいところで固まらなくなるのです。このように、表現型としては出血傾向が現われるといわれています。

凝固が亢進しますので線溶系、その凝固を溶かすということも活性化され、プラスミンによってフィブリンが分解されてフィブリン分解産物が血中に増加し、出血傾向がさらに現われるのです。つまり、DICの特徴とは、消費性の凝固障害による出血傾向だということになります。

### ●DICの二つの考え方

DICには二つの考え方があります。一つは敗血症に伴うDIC、もう一つは白血病と産科異常に伴うDICです。

敗血症に伴うDICは、細菌の表面にエンドトキシンという多糖があるのですが、それが単球やマクロファージを刺激すると、腫瘍壊死因子TNF- $\alpha$ やインターロイキン-1 $\beta$ などのサイトカインを出します。そうすると、それが好中球を活性化させ、その結果、好中球エラスターゼや活性酸素によって血管内皮障害が起こります。すると、血管内皮透過性の亢進と血管攣縮が起こると同時に、血液凝固も亢進し、結局は循環が泥状化して微小循環が障害され、血液が固まってしまうのです。

白血病の場合も似ています。組織因子がガンの細胞の上に発現します。それが血液凝固を亢進させ、最終的に様々なところで血が固まると多臓器不全になるのです。

この敗血症に伴うDICや白血病に伴うDICは、か

なり危機的な状況ですので、そのときに抗凝固薬が使われるわけです。

### ●活性化プロテインC (APC)

実は、活性化プロテインC (APC) もDICに使うという報告がありますが、出血傾向が強くて副作用が多いので使い切れないとされています。

活性化プロテインCは、凝固の上流に作用して凝固を止めるのです。もう少し細かく説明すると、活性化プロテインCは凝固補酵素の第Ⅷa因子と第Ⅴa因子を分解して不活化します。これらは血液凝固にとっても大切なコファクターなので、結局凝固は進行せず、凝固は止まってしまうという仕組みになっています。

サイトカインは、凝固を亢進させることが知られていて、その単球からのサイトカインの産生を活性化プロテインは抑えるともいわれています。すなわち、凝固を止めると同時に凝固を促進するものも抑えるので、非常に抗凝固作用が強いといわれているのですが、出血傾向が比較的強いのでDICの治療薬としては使えないというのが現状です。

### ●トロンボモジュリン

最後に、既に市販されているトロンボモジュリン製剤 (リコモジュリン) についてお話しします。

トロンボモジュリンは、血管内皮細胞上に存在しているのですが、その細胞外の部分だけを切り取って、その部分をコードする遺伝子を細胞に入れ込み、その細胞に組換え体として産生させ、製剤化しました。それがトロンボモジュリンアルファ (遺伝子組換え型) で、リコモジュリンという商品名で販売されています。

このトロンボモジュリンは、トロンビンと結合することによって、トロンビンがプロテインCを活性化プロテインCに変換するのを助けます。生成した活性化プロテインCが、第Ⅷa因子や第Ⅴa因子を分解することで凝固を止めてくれると期待されているのです。このお薬のいい点は、トロンビンができないとトロンボモジュリンが作用しないので、出血傾向がそれほど強くないことです。これが活性化プロテインCとの大きな違いです。トロンビンの出来高に従ってしか、トロンボモジュ

リンが作用しないのが特徴です。

それについては、二つの臨床試験が行われています。一つは、造血器悪性腫瘍と感染症を基礎疾患とするDIC患者さんに対する第Ⅲ相臨床試験です。造血器悪性腫瘍では、当然これまでで一番いいといわれている薬を比較する薬として出さなければなりませんので、ヘパリンを出しています。そのヘパリンに対して、造血器悪性腫瘍の場合のDIC離脱率は19.7%上がりました。感染症の場合も11.8%上がりましたので、トータルで16.2%上がる事が証明されたのです。

しかし、副作用として出血傾向が出てくることも考えられましたので、次に副作用としての出血傾向に関してチェックされました。7日目の出血症状のデータを見ると、造血器悪性腫瘍に関しては、ヘパリンが37.8%悪化するのに対してリコモジュリン投与群では23.3%しか悪化しませんでした。つまり、圧倒的に出血傾向は抑えられていたわけです。感染症においても同じことがいえました。ヘパリン投与群では28.3%でしたが、17.8%しか悪化していなかったのです。出血傾向が少なく、DIC離脱率も高い、極めていい薬だということが認められ、認可に至りました。

### ●リコモジュリンの抗DIC効果

リコモジュリンの抗DIC効果について説明します。リコモジュリンは、主にプロテインCの活性化を促進することによりトロンビンの生成を阻害して抗凝固作用を発揮することが動物実験で証明されています。

DIC患者さんを対象とした実薬対照の前向き比較試験でも、先ほど説明しましたように、世界で初めてヘパリンに対する優越性を示しました。また、リコモジュリンはヘパリンと比較して出血作用が低いことも証明されています。現在、いろいろなドクターに使っていただき、非常にいいという話を聞いています。

### ●血栓溶解薬

血栓溶解薬について、少しだけ紹介します。血栓溶解薬は血液が固まった後に投与する薬です。一般的に、組織プラスミノゲンアクチベータを脳

梗塞の急性期に投与します。組織プラスミノゲンアクチベータが、プラスミノゲンをプラスミンにし、プラスミンがフィブリンを溶かしてフィブリン分解産物にするという仕組みです。

製剤としては組織プラスミノゲンアクチベータ、あるいはウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベータとして製剤化されていますが、脳梗塞の急性期はアルテプラゼが使われています。これは、組換え型組織プラスミノゲンアクチベータで、先ほど説明しましたように、プラスミノゲンをプラスミンにすることにより、フィブリンを溶かす薬です。

ストレプトキナーゼやスタフィロキナーゼは、プラスミノゲンと複合体を形成することにより、プラスミン活性を有する状態にして、同じようにフィブリンをフィブリン分解産物に分解する薬です。これは恐らく市販されていないと思いますので、皆さんが目にするのは組織プラスミノゲンアクチベータ製剤くらいだと思います。

以上で話を終わらせていただきます。

## 質疑応答

**質問** いろいろな薬の話が出ましたが、実際研究されていて効き目が高いと感じている薬を教えてくださいませんか。

**林** 私は第一・三共のエドキサバンの開発のときの経過を聞いていて、すごく効く薬だという話を耳にしました。ただ、残念ながら、脳梗塞や脳卒中には使えません。

リクシアナもよく効くと聞いていますが、リバーロキサバンやアピキサバンも基本的には同じ薬なので、三つともいい薬だと思います。

抗血小板薬では、シロスタゾールがいい薬です。血管拡張作用がある血小板薬なので、狭くなった血管を広げて詰まりにくくなるのが優れた点です。使っているドクターには、出血傾向も少なく安全だという話も聞いています。

先にお話しした活性型の第Ⅹ因子阻害薬は、三つとも比較的いい薬ですが、それに加えて、ダビガトランもいい薬です。