



## 2、Antiplatelets (抗血小板薬)

動脈血栓症は血小板血栓によるので、アテローム血栓症の2次予防、急性心筋梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞などに用いる。

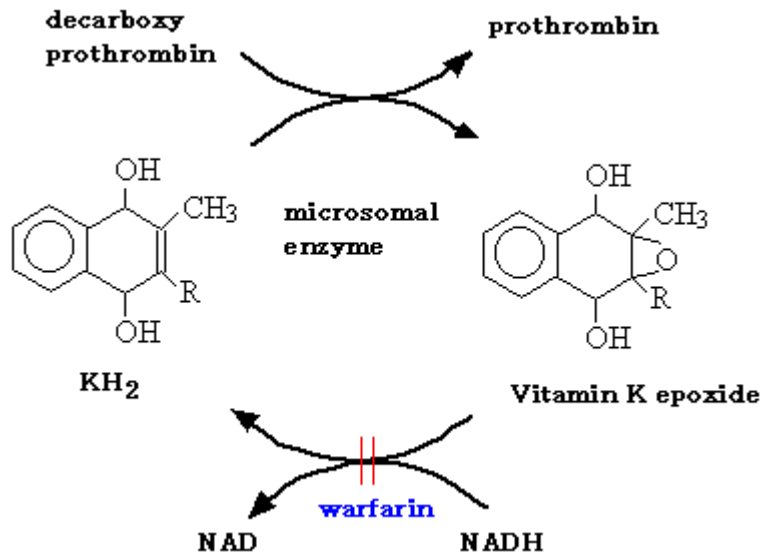
分類	薬物	作用機序など
シクロオキシゲナーゼ阻害	aspirin (アセチル化)	半減期は短いが血小板寿命(7-10日)の期間有効(80-200 mg/日) 高濃度でトロンボキサン A2 合成抑制→ アスピリンジレンマ aspirin は、ずり応力惹起血小板凝集(SIPA)を抑制しない。
トロンボキサン A2 合成 阻害	ozagrel	クモ膜下出血後などの脳循環障害に用いられる。
ADP 受容体阻害薬	ticlopidine clopidogrel	prodrug であり肝で代謝され活性化される。 clopidogrel の方が副作用が少ない。 ずり応力惹起血小板凝集(SIPA)を抑制する。
ホスホジエステラーゼ阻害	dipyridamole (pentoxifylline)	動脈血栓の予防に用いられる。
5HT2 受容体遮断	sarpoglate	慢性動脈閉塞症に(末梢循環改善)用いられる。

## 3、Anticoagulants (抗凝固薬)

心房細動(左心耳にできる静脈血栓)や深部静脈血栓症などに用いる。

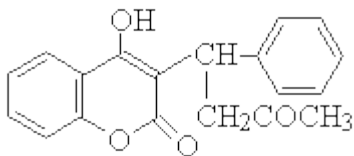
分類	薬物	作用機序など
ビタミン K 代謝拮抗	warfarin	ビタミン K 依存性凝固因子(プロトロンビン、VII、IX、X)の合成抑制。 作用発現まで 1-2 日。 経口可、血清アルブミン結合、代謝酵素誘導→薬物相互作用。 過剰投与で出血傾向がでる。
抗トロンビン薬	heparin	アンチトロンビン III の作用増強(依存性)→セリン・プロテアーゼ不活性化。 DIC、静脈血栓症、体外循環時に静注で投与する。 過剰投与では、protamine を投与する。 低分子ヘパリン(Dalteparin)は、分子量 4-6K(ヘパリンは 30-35K)で、体外循環ができ、出血の副作用少ない。

	argatroban (合成 Arg 誘導体)	アンチトロンビン III 非依存性、脳血栓急性期にも使用される。
	アンチトロンビン III (乾燥濃縮ヒト)	補充とヘパリン作用の増強に用いられる。
	dabigatran	経口直接トロンビン阻害薬で、食事や他の薬物の影響が少なく、INR の検査も必要がないので、warfarin よりも優れている。 心房細動患者の脳卒中発症予防の第一選択薬。
凝固第 Xa 因子阻害薬	fondaparinux enoxaparin (4.5K ヘパリン) rivaroxaban	凝固第 Xa 因子に特異的に作用し、アンチトロンビン III の作用増強作用はほとんどない。静脈血栓塞栓の予防に用いられる。 rivaroxaban は、心房細動における虚血性脳卒中や全身性塞栓症の予防に用いられる。



### Vitamin K と warfarin の作用点

warfarin は、Vitamin K に構造が似ているために、Vitamin K 依存性の凝固因子 (II、VII、IX、X) の肝臓での合成を阻害する。KH<sub>2</sub>:還元型 Vitamin K



warfarin

#### 4、Thrombolytics (血栓溶解薬)

分類	薬物	作用機序など
プラスミノーゲン 活性化因子	urokinase (u-PA)	$\alpha$ 2 プラスミン・インヒビターによる抑制以上にプラスミンを産生して効果→出血しやすい。
	tissue-plasminogen activator (t-PA)	tisokinase(天然型)、alteplase(遺伝子組換型)。 フィブリンに結合し、血栓上で活性化される。続いてプラスミンが生成され、フィブリンが分解されて血栓が溶解される。 alteplase は急性脳梗塞の治療薬として注目されている。 発症後 4.5 時間以内に投与すると、有意に症状が改善する。 重篤な副作用は症候性頭蓋内出血である。発症後9時間まで投与可能な desmoteplase が開発中である。

#### 5、Hemostatics (止血薬)

分類	薬物	作用機序など
血管強化薬	carbazochrome、 etamsylate、 ビタミンC、 フラボノイド類(柑橘)	
ビタミンK (凝固系促進薬)	phytonadione(活性型)	ビタミンK依存性凝固因子(プロトロンビン、VII、IX、X)の合成(肝)に必要、かつ、合成を促進する。 Glu 残基の $\gamma$ -カルボキシル化 :Ca 結合 warfarin に拮抗
凝固因子の補充 (遺伝子組換体)	トロンビン VIII、IX、XIII、vW 因子など	血友病や凝固促進に用いる。
抗線溶薬	tranexamic acid aminocaproic acid	Lys 類似体で、フィブリンの Lys 残基に競合し、プラスミンの結合を阻害する。
局所的作用薬	トロンビン、 ゼラチンスポンジ、 酸化セルロース	

## 6、Antianemia(貧血治療薬)

貧血は、赤血球の数および血色素量の減少した状態で、多くの種類がある。大きく分けて3つに分類されている。

貧血はヘモグロビン濃度の低下で判断される。男性はHb13g/dL未満、女性ではHb12g/dL未満を貧血という。

貧血は、1)赤血球の産生低下、2)赤血球破壊の亢進、3)失血、4)血液の異常分布のいずれかで発生する。これらを鑑別するために、MCV(平均赤血球容積)とMCHC(平均赤血球ヘモグロビン濃度)を求める。

小球性低色素性貧血	正球性正色素性貧血	大球性正色素性貧血
MCV<=80、MCHC<=31	MCV=81~100、MCHC=32~36	MCV>=101、MCHC=32~36
代表例:鉄欠乏性貧血 その他:慢性感染症、炎症、腫瘍、鉄芽球性貧血	代表例:溶血性貧血 再生不良性貧血 その他:腎性貧血 急性出血 内分泌疾患	代表例:巨赤芽球性貧血 (VB12欠乏および葉酸欠乏による貧血) その他:肝障害による貧血 網状赤血球増加
鉄欠乏性貧血は、全貧血の2/3を占める。出血や摂取不足で鉄が不足するために生じる。女性は月経および妊娠により鉄が失われるので、鉄欠乏性貧血が多い。 治療薬:2価鉄化合物で、硫酸鉄、フマル酸鉄、グルコン酸鉄。 貧血改善後も、貯蔵鉄の補充のために数ヶ月は継続投与する。 副作用:悪心、嘔吐などの消化器症状	溶血性貧血の治療薬:ステロイドや免疫抑制薬を用いる。 腎性貧血の治療薬:erythropoietin	巨赤芽球性貧血は、細胞分裂とDNA合成に必要なビタミンB12や葉酸が欠乏するために生じる。骨髄像で特徴的な巨赤芽球が出現する。 ビタミンB12の吸収には、胃の内因子が必要であるので、胃摘出後に巨赤芽球性貧血が見られる。 治療薬:VB12(cyanocobalamin)および葉酸

生体内の鉄量は男性50mg/Kg、女性35mg/Kgであり、その約65%は赤血球ヘモグロビンに存在する。約25%はフェリチンやヘモジデリンとして貯蔵されている。食事に含まれる鉄量は20~30mgで、このうち1~2mgが小腸から吸収され、鉄喪失量(男性:1mg/日、女性:1.5~2mg/日)とバランスを保っている。

## 7、話題

Thrombinは、fibrinogenを分解しfibrinを形成することはよく知られているが、血小板をも活性化する。血小板表面には、複数のPAR(protease-activated receptor)が存在する。PARのN末がthrombinにより切断されると、血小板の形態変化やADPの遊離、血小板の凝集が起こる。マウスには、PAR3とPAR4が存在し、PAR4をノックアウトすると、血小板の形態変化やADP遊離、細胞内Caの変化や凝集が起こらないことが明らかにされた。このことより、止血には、thrombinによる血小板の活性化が必要であることが明らかにされた。また、この過程を阻害する薬物の開発も期待される。(Nature, 413, 74, 2001)

スウェーデンのカロリンスカ大学で、t-PAの使用経験が十分ある施設と使用経験の少ない施設の合計285施設(比率1:1)からの急性脳梗塞患者約6500人について、alteplaseを投与後の症候性脳出血、3ヶ月後の死亡率、

3ヶ月後の機能的自立率について調べた。1日目の症候性脳出血の割合は、両施設でほぼ同じで1.7%あった。7日目の症候性脳出血もほぼ同じで7.3%であった。3ヶ月後の死亡率は経験施設では約11%、未経験施設では13%であった。3ヶ月後の自立率は両施設で差はなく約50%であった。以上のことより、未経験の施設でもalteplaseをルーチンに有効に使用できることが示された。(N.Wahlgren et al, Lancet, 369, 275, 2007)

(上崎善規)

---

(2012/3/5)