

2. 抗血小板薬・抗凝固薬の薬理学

心筋梗塞や脳梗塞は、血流の速い環境下での血小板の活性化による動脈血栓が主な病態であると考えられている。したがって、これらの疾患の予防には、抗血小板薬が有効である。一方、深部静脈血栓症、肺塞栓、心原性脳塞栓症は、血流の滞留した環境下での凝固因子の活性化による静脈血栓が主な病態であると考えられている。そのため、これらの疾患の発症予防には、抗凝固薬が用いられる。

[A] 抗血小板薬

1) アスピリン

アスピリンは血小板のシクロオキシゲナーゼを不可逆的にアセチル化することによってトロンボキサン A_2 の合成を阻害する (図 1)。抗血小板作用は血小板の寿命 (7~10 日) と同じ期間持続する。血小板抑制作用は低用量 (60~325 mg/日) によってのみ発揮される。これは、低用量で用いた場合、血小板のトロンボキサン A_2 合成のみを抑制するが、高用量 (1.5~2 g/日) では血管内皮のプロスタサイクリン (血管拡張作用と血小板凝集抑制作用がある) 合成も抑制するため、逆に抗血小板作用が減弱することによる (アスピリンジレンマ)。アスピリン自体の抗血小板作用は弱く、脊髄幹麻酔 (neuraxial block) に伴う硬膜外血腫のリスクを増加させないと考えられているが、他の抗血小板薬、抗凝固薬と併用されている場合は作用が増強する可能性がある。

脊髄幹麻酔／脊髄幹ブロック：
neuraxial block

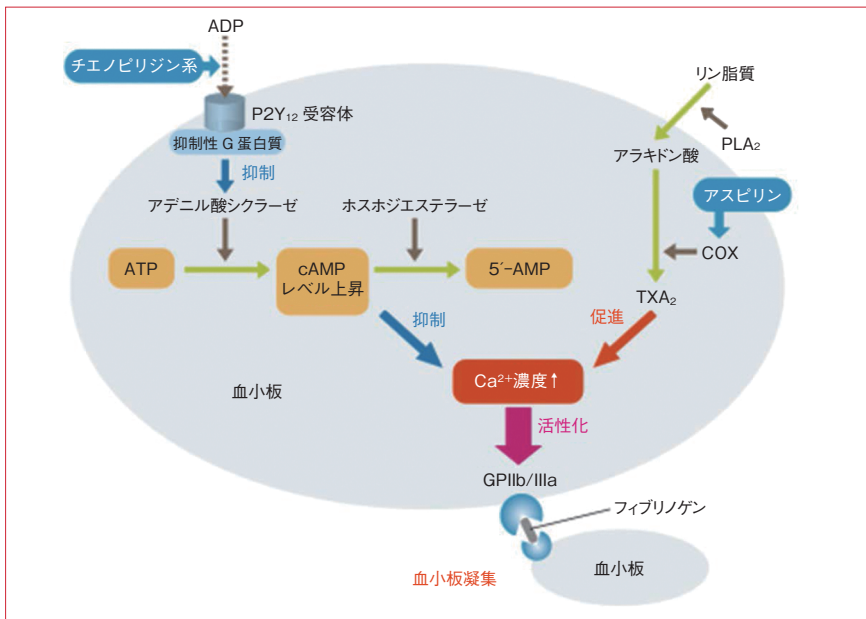


図 1 抗血小板薬の作用機序

2) チェノピリジン系抗血小板薬（チクロピジン，クロピドグレル）

血小板膜上のアデノシン二リン酸（ADP）受容体 P2Y₁₂ に ADP が結合すると、抑制性 GTP 蛋白質を介してアデニル酸シクラーゼを抑制し、血小板内 cAMP レベルを低下させ、細胞内カルシウム濃度を上昇させることによって血小板凝集が促進される（図 1）。チェノピリジン系抗血小板薬は P2Y₁₂ 受容体を阻害することによって抗血小板作用を発揮する。チクロピジン，クロピドグレルの抗血小板作用は不可逆的で、アスピリン同様、作用は投与中止後 7～10 日持続する。

[B] 抗凝固薬

1) ワルファリン

ワルファリンはビタミン K エポキシド還元酵素を阻害することによって、活性型である還元型ビタミン K の合成を抑制し、ビタミン K 依存性の凝固因子（II VII IX X）の合成を阻害する。図に示すように、それぞれの凝固因子は生体内半減期が異なる（表 1）。

表 1 各凝固因子の半減期

凝固因子	半減期
VII	6～8 時間
IX	24 時間
X	25～60 時間
II	50～80 時間

ワルファリンの効果判定のため用いられるプロトロンビン時間は VII, IX に感受性が高く、II には感受性が低い。現在、プロトロンビン時間を国際的に統一した絶対値として表示する目的で、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）がワルファリン効果のモニタリングに用いられるのが一般的である。いずれか一つの凝固因子活性が 20% を下回ると全体の凝固能は抑制されるといわれている。また、すべての凝固因子が 50% 程度に低下したも、同様に全体の凝固能は低下するといわれている。したがって、ワルファリンの内服を中止、開始する際には、プロトロンビン時間が必ずしもワルファリンによる効果を反映していない可能性がある。納豆、青汁、クロレラなど、ビタミン K を含む食品を摂取すればワルファリンの作用は減弱する。ワルファリンはチトクローム P2C9 によって代謝されるが、その遺伝子多型はワルファリンの代謝活性に影響を及ぼす。一方、ビタミン K エポキシド還元酵素の遺伝子多型も報告され、東洋人ではワルファリンに対する感受性が強いことが明らかにされている。

2) ヘパリン

ヘパリンは分子量 5,000～20,000 のムコ多糖である。アンチトロンピンは Xa 因子、トロンピンを阻害し抗凝固活性を発揮する。ヘパリンはそれ自体には抗凝固活性はないが、アンチトロンピンと結合するとその抗凝固活性を数千倍に高め

プロトロンビン時間国際標準比：
PT-INR : prothrombin
time-international normal-
ized ratio

る。ヘパリンがトロンビンを阻害するためには、トロンピンがアンチトロンピン、ヘパリン双方と結合しなければならない。一方、ヘパリンが第 Xa 因子を阻害するためには、アンチトロンピンが第 Xa 因子と結合するのみで足りる (図 2)。後述するように、未分画ヘパリンと低分子ヘパリンの作用の抗凝固作用が異なるのはこのためである。ヘパリンの半減期は 45~60 分である。ヘパリンの効果を測定するには、活性化部分トロンボプラスチン時間あるいは活性化凝固時間を用いる。

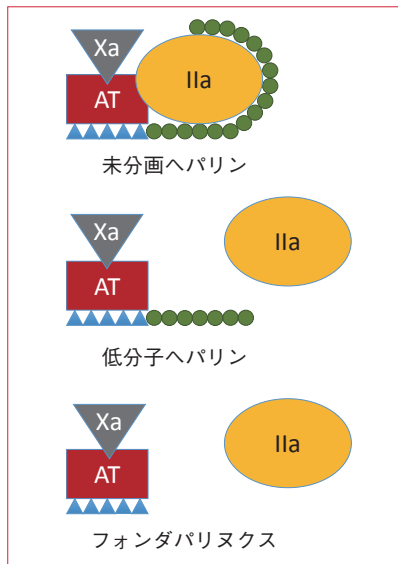


図 2 未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、フォンダパリヌクスの作用機序

ヘパリンはアンチトロンピン (AT) を介してトロンピン (IIa) を阻害する際には、アンチトロンピン、トロンピン双方に結合しなければならない。一方、第 Xa 因子を阻害するためにはアンチトロンピンに結合するのみで足りる。低分子ヘパリンは、糖鎖が短いのでトロンピンと結合できず、第 Xa 因子のみを阻害する。フォンダパリヌクスは、アンチトロンピン結合部位のみでできているため、これも第 Xa 因子のみを阻害する。

3) 低分子ヘパリン

未分画ヘパリンに比して低分子ヘパリンの分子量は 4,000~6,000 と小さい。低分子ヘパリンは、ヘパリンに比べ糖鎖が短いため、アンチトロンピンとは結合できるがトロンピンとは結合できず、その抗凝固活性は主に第 Xa 因子を阻害することによる (図 2)。低分子ヘパリンのモニタリングの必要性に関しては一定の見解は得られていないが、Xa 活性によるモニタリングは比較的難しい。また、プロタミンで最大 60% 程度しか回復できない。半減期は 2~4 時間とヘパリンより長く、抗第 Xa 因子活性は投与後 3~5 時間でピークに達するが、抗第 Xa 因子活性は投与後 12 時間でも持続する。腎障害のある患者では本薬の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大する恐れがあるので、クレアチニンクリアランス 30~50 ml/min の患者に投与する場合は、投与量の減量を考慮する。

4) ダナパロイド

ダナパロイドナトリウムは、低分子量 (平均分子量 6,000) のヘパラン硫酸を主成分とする、ブタ小腸粘膜由来のヘパリノイドである。抗第 Xa 因子/トロンピン活性比が約 20:1 と非常に高く、血中半減期が 20 時間と長いことが特徴で

ある。本邦では、播種性血管内凝固症候群（DIC）のみが保険適応となっている。ダナバロイドは海外でヘパリン起因性血小板減少症（HIT）発生時のヘパリン代替として使用できる。しかし、HITへの有効性（治療）は確認されていない。本薬も腎排泄されるため、腎機能障害のある患者では投与量の減量を考慮する。

播種性血管内凝固症候群：
DIC：disseminated intravascular coagulation
ヘパリン起因性血小板減少症：
HIT：heparin-induced thrombocytopenia

5) フォンダパリヌクス

フォンダパリヌクスは、未分画ヘパリンの最少有効単位であるアンチトロンビン結合部位のペンタサッカライドを化学合成した抗凝固薬である。アンチトロンビンに結合し、そのトロンビン阻害作用に影響を及ぼさず、活性化血液凝固第X因子（第Xa因子）阻害作用のみを増強する（**図2**）。フォンダパリヌクスを単回皮下投与した時の吸収はすみやかで、投与後約2時間で最高血中濃度に達する。消失半減期は14～17時間である。腎機能障害のある患者では半減期の延長が認められる。全身クリアランスは、体重の低い患者で低下する傾向にあり、出血性合併症の発生が増大する可能性がある。

6) 非ビタミンK阻害経口抗凝固薬

近年、より出血性合併症が少なく、確実に血栓性疾患の予防が可能となる薬物が開発されている。いずれも、効果発現が早い、抗凝固作用の予測可能性が高い、食品や薬物との相互作用が少ない、特異的な凝固因子を標的にする、などの特徴がある（**表2**）。近年開発された経口抗凝固薬は、主に第Xa因子阻害薬と直接トロンビン阻害薬である。いずれも、ワルファリンに比べ、出血性の合併症の発症頻度を抑えつつ、優れた抗血栓作用を発揮することが判明している。

① 直接Xa因子阻害薬

低分子ヘパリン、フォンダパリヌクスなどの間接型第Xa因子阻害薬がアンチトロンビンを介して作用を発揮するのに比べ、新しく開発された経口第Xa因子阻害薬はいずれも直接第Xa因子を阻害する。遊離型第Xa因子のみでなく、血小板上のプロトロンビナーゼ複合体中の第Xa因子も阻害するため、より効果的に抗血栓効果を発揮する。一方、これらの第Xa因子阻害薬は、トロンビンによ

表2 新しい経口抗凝固薬の薬理学的特性

標的因子	トロンビン	第Xa因子		
		リバーロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
薬物名	ダビガトラン	リバーロキサバン	アピキサバン	エドキサバン
T _{max}	1.25～3時間	2～4時間	1～4時間	1～2時間
生物学的利用率	6.5% (ヒト)	80～100% (ヒト)	49% (ヒト)	50% (サル)
薬物相互作用の可能性	P-gp阻害薬	CYP3A4/ P-gp阻害薬	CYP3A/ P-gp阻害薬	CYP3A/ P-gp阻害薬
蛋白結合率	35%	92～95%	87%	40～59%
半減期	12～14時間	8～11時間	8～15時間	9～11時間
腎排泄	80%	66%	25%	40%

る血小板凝集を抑制しないため、出血性合併症のリスクも低いと考えられている。各経口第 Xa 因子阻害薬と次に述べる経口直接トロンビン阻害薬の薬理学的特性を表 3 に示す。

表 3 新しい抗凝固薬を使用している患者に対する硬膜外麻酔実施に関する指針

	ダビガトラン	リバーロキサバン	アピキサバン
硬膜外穿刺から次の投与まで	2～4 時間	4～6 時間	6 時間
最後の投与から硬膜外カテーテル抜去まで	*	22～26 時間	26～30 時間
カテーテル抜去から次の投与まで	6 時間	4～6 時間	4～6 時間

*：ダビガトランはカテーテル留置されている患者への投与は推奨されていない。

② 直接トロンビン阻害薬

直接トロンビン阻害薬であるダビガトラン（プラザキサ[®]）は、ワルファリンに比べ、心房細動の患者において同等の抗血栓作用を発揮しつつ、出血性合併症の発生を低く抑えることがわかっている。ダビガトランは蛋白結合率が 35% と低い上に腎排泄率が 80% と高いため、透析によって効果的に体内から排除することが可能と考えられている。

こうした新しい抗凝固薬の薬理学的特徴を踏まえ、Levy ら¹ は、最近、周術期医療、集中治療における新しい抗凝固薬の管理に関する総説を発表した。その中で、彼らは、硬膜外カテーテルの挿入・抜去と抗凝固薬の内服に関する推奨も行っている。それによると、各抗凝固薬の半減期にもよるが、硬膜外カテーテルの挿入を行ってから抗凝固薬の内服までは 2～6 時間空けること、抗凝固薬を内服したら、その後、22～30 時間はカテーテルの抜去を行わないこと、カテーテルを抜去した後は 4～6 時間、抗凝固薬は内服しないことが推奨されている（表 4）。最近、Idestrup ら² は、人工膝関節置換術後、持続大腿神経ブロックによる鎮痛を受けた患者で深部静脈血栓予防のためリバーロキサバンを内服している 504 名を対象として出血性合併症の発生状況を調査した。大腿神経カテーテルは

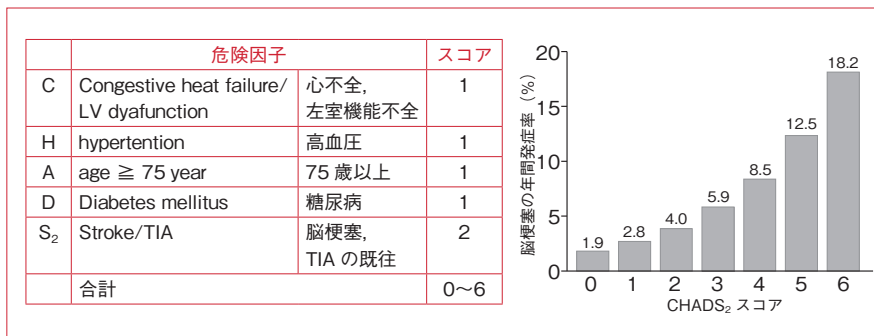


表 4 CHADS₂ スコアと脳梗塞発症率（文献 2 より引用改変）

リバーロキサバン内服 20 時間後に抜去され、その後、出血性の合併症の発生が調べられたが、鼠径部、大腿の皮下血腫以外に重大な合併症を認めなかったと報告した。

一方、新しい抗凝固薬はワルファリンに比べて安全ではあるものの、投与しない場合と比較して出血リスクが増大することは間違いない。特に、いずれの抗凝固薬も、75 歳以上の高齢者、腎機能低下症例（クレアチニンクリアランス 50 ml/min 未満）、低体重症例（50 kg 以下）、抗血小板薬服用者において出血性合併症の発生が増加することが判明している。こうした患者に神経ブロックを行う際には、特に慎重にその適応とリスクを検討すべきである。

参考文献

1. Levy JH, Faraoni D, Spring JL, et al: Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting. *Anesthesiology* 2013; 118: 1466-1474
2. Idestrup C, Sawhney M, Nix C, et al: The incidence of hematoma formation in patients with continuous femoral catheters following total knee arthroplasty while receiving rivaroxaban as thromboprophylaxis: An observational study. *Reg Anesth Pain Med* 2014; 39: 414-417