

序 言

血栓止血研究の新しい流れ

池田 康夫

血栓止血学の歴史を眺めてみると、その初期においては出血性疾患の病態の理解を通してその診断や治療法を確立する研究に主眼が置かれていたが、その過程において血栓形成・血栓溶解の分子機構が次第に明らかにされ、同時に血栓形成・血栓溶解に関与する多くの因子についての生化学的、分子遺伝学的な知見が蓄積されることになった。例えば血小板領域においては、血小板無力症、Bernard-Soulier 症候群、フォン・ビルブランド病、凝固領域では血友病研究が果たしてきた役割は大きい。

血小板無力症が著しい出血症状を呈する遺伝性疾患として初めて記載されたのは 1918 年であるが、その後の研究によりこの疾患ではすべての刺激物質による血小板凝集が欠如し、その原因が膜糖蛋白 $\alpha\text{IIb}/\beta_3$ インテグリンの量的、質的異常であることが明らかにされた。ADP などで刺激された血小板では $\alpha\text{IIb}/\beta_3$ にシグナルが伝達され、その立体構造が変化することによりフィブリノゲン、VWF がこれに結合し凝集に至る。その後 outside-in シグナルにより凝集の増強がもたらされる。ADP の血小板受容体がクローニングされるに至って、この受容体は凝集を抑制する新規抗血栓薬の開発の分子標的となった。

Bernard-Soulier 症候群の記載は 1948 年に遡る。出血時間延長、血小板減少、巨大血小板の出現を特徴とし、膜糖蛋白 GPIb/IX/V 複合体の量的、質的異常に起因する遺伝性出血性疾患である。この膜糖蛋白のおもなりガンドは VWF であり、ずり速度依存性にその結合が増加する。流動状態下での血栓形成機序研究の新たな展開に繋がった。この領域の研究成果は生体内での血栓形成機序、とくに流れの速い動脈における閉塞性血栓形成を考えるうえでとくに重要であった。

これらの研究はほんの一例に過ぎない。血栓止血学の

大きな潮流は、遺伝性出血性疾患の病態研究の成果を基盤として、近年は血栓症の病態解明、予防・治療法の開発研究へと進んできている。

WHO の統計によれば先進国はもちろんのこと、発展途上国においても死亡原因のトップを占めるのは動脈硬化を基盤にして発症するアテローム血栓症である。冠動脈、脳動脈、末梢動脈で起こる閉塞性血栓形成にはいずれの場合も血小板が重要な役割を果たしており、血小板の機能を抑制することにより血栓症を予防しようとの考えに繋がっていった。すなわち、血栓止血学の研究領域が“止血”から“病的血栓”の形成機序の解明やその予防・治療に向かっているのは必然と言える。

世界 44 カ国が参加したアテローム血栓症に関する観察研究から多くのことを学ぶことができる。この研究は冠動脈疾患、脳動脈疾患、末梢動脈疾患のいずれかの既往を持つか、これらの疾患のリスク因子を 3 つ以上持つ 45 歳以上の症例を登録し、3 年間観察をしてその血管性イベントの発症を見るというものであり、約 68,000 症例が登録された。わが国からも 5,200 症例が登録され、欧米との異同が検討された。血栓性疾患を持つ症例ではリスク因子のみを持つ症例と比べて明らかにイベント発生が高く、とくに血栓性疾患を複数持つ症例では、その数に比例してイベント発生率が高くなった。地域別、国別の比較ではわが国は冠動脈疾患の発症率、死亡率が欧米のそれと比べて約 1/2 であるのに対して、脳動脈疾患の発症は欧米より高かった。特記すべきこととしては、わが国において注目度の低い傾向にある末梢血管疾患症例での冠動脈、脳動脈疾患の発症率が高いことであり、これらの事実は血管床の違いを越えて血管性イベントの発症に注意することの重要性、すなわちアテローム血栓症の疾患概念の理解の重要性を物語るものと言える。

一方、超高齢化社会を迎えて、アテローム血栓症と

もに、注目されているのは心房細動に起因する脳血栓塞栓症である。年齢とともに心房細動の頻度は高くなっており、安全に効率よく脳梗塞の予防を行う薬剤の開発が盛んになってきており、成果がもたらされている。また、深部静脈血栓症もその頻度の増加に伴って臨床的に注目される疾患となってきた。深部静脈や心房内に生じる血栓の形成では、血液凝固因子が主役をなしており、血小板は脇役とも言える。したがってその予防には抗血小板薬ではなく、抗凝固薬が重要である。これまで長い間抗凝固作用を有する薬剤としては、経口薬としてはワルファリン、非経口薬としてはヘパリンが使用されてきた。前者は他の薬剤との相互作用や食事の影響等によりその効果が左右されるために投与量の決定に困難を生じることも少なからずあり、血液凝固検査により投与量の調節が必要である。さらに言えば、これらの抗凝固薬ではリスク/ベネフィットから考えて、therapeutic windowが狭く日常臨床での問題点が長らく指摘されてきた。血液凝固カスケードのどの因子を標的にして抗凝固療法を行うのが良いのかの研究の結果、現在、トロンビン、凝固第X因子を標的とした新たな創薬研究が始まり、抗トロンビン、抗X因子薬が海外ではすでに承認されており、わが国においてもそれに近い状況になってきている。

このような背景のもと、抗血栓療法が日常臨床で盛んに行われ、また新たなより強力な抗血栓作用を有する抗血栓薬が次々に登場してきている。血栓止血学発展の歴史を眺めてもわかるように止血血栓と病的血栓の形成機序は多くの場合共通しており、病的血栓形成を抑制する目的の抗血栓薬では当然のことながら、止血血栓形成も阻害されており、その結果これらの薬剤で治療されている患者では出血のリスクが高まることを絶えず念頭に入れておく必要がある。すなわち、それぞれの症例において抗血栓薬を投与する際のリスク/ベネフィットを勘案することが非常に重要である。抗血栓薬の投与によりど

の程度のイベント発生予防効果が期待できるのか?それに対して出血のリスクはどれ位であるのか?とくに致死的な脳出血のリスクはどれ位かは治療を始める前に十分検討しておく必要がある。リスク/ベネフィットを論じる際に重要になってくることとして個別化医療の推進がある。抗血栓薬のPK, PDに及ぼす因子の遺伝子多型の検索も盛んに行われるようになった。最近、抗血栓効果を出しやすい遺伝子多型、全く効果が望めない遺伝子多型などの検索を目的とした臨床研究が盛んであるが、残念ながら個別化医療の実践にはまだまだ時間が必要である。遺伝子検索とは別に、治療効果を予測可能な臨床検査や治療薬の適切な用量設定に必要な簡易な検査法の開発等にも新たな展開が見られている。これらはPoint of Care Testing(POCT)と呼ばれ臨床現場で簡単に測定できる新しい血小板機能検査としてのPFA100, Verify-Now等であり、ワルファリンの用量調節に便利なコアグチェック等である。

抗血小板薬の標準薬とされているアスピリンは世界各国において心筋梗塞、脳梗塞の再発予防に第一選択薬としてガイドラインで推奨されているが、リスク因子を複数有する症例における一次予防効果については、その投与の是非についてのコンセンサスが未だ得られていない。100年の使用実績を持つアスピリンといえどもその投与により脳出血の頻度は低いながらも増加することが知られており、一次予防の観点から、リスク/ベネフィットについての結論が出されていないからである。現在、わが国においてリスク因子を有する高齢者を対象にしたアスピリンの一次予防試験が15,000人を対象にして進行中であり、2012年にはその結論が出ると思われる。

血栓止血学はこのような変遷をへて血栓症の制圧に向けた重要な学問としての地位を築いてきたのであるが、今や血管生物学、脈管学等と手を取り合って進むべく新たな取り組みも模索されている。