内科学の展望（第14回） 内科臨床における血液学 その最前線

座長 北茨城市立病院 小宮正文

8. 抗血小板療法

広島大学原爆放射能医学研究所内科 藏本 淳

はじめに

いわゆる、抗血小板療法がひろく内科臨床の各分野で種々の疾患を対象に使用されつつある。すなわち、脳血管障害、虚血性心疾患を始め血液疾患、腎移植などの臓器移植、冠動脈バイパス術や、人工血管、人工心肺など人工臓器移植後の血栓予防など外科的領域、川崎病での冠動脈血栓予防などの小児科領域、さらに悪性腫瘍の転移抑制といった広い範囲に及んでいる。そもそも抗血小板薬として非常に多くの薬物がcandidateとして登場してきている。これに適う薬物として、H. Weiss (1982)は、①凝集能、粘着能など臨床検査上、測定可能な血小板機能を抑制すること、②実験的血栓形成を抑制すること、③実験的または臨床的に短縮した血小板寿命を回復することであり、これらのいずれかを有する薬物を抗血小板薬と定義している。ところで、いかなる薬理作用をもつものがこの定義に適合するであろうか。1970年代に入ってからのも最も目覚ましい研究の進歩と成果は、血小板代謝の複雑な調節機構が、次々と暴かれてきた事であろう(図1)。血小板の本来の働きは、最近になって従来は想像もしなかった程に多岐にわたることが明らかにされつつある。しかし、もっとも重要な固有の機能は、血管壁に粘着し、血小板同志が凝集して、血小板塊血栓を形成し、障害血管からの出血を止めることにある。

以下、薬物療法の背景としての最近の知見を整

図 1

理して、以後の理解と、抗血小板療法の評価、その限界と今後の展望を考える資料としたい。

血小板放出反応とその意味

血小板は核をもたないが、母細胞の骨髓巨核球から分離、生成されて、流血中に入ってからでも活発な代謝を営んでいる。そして、 α 顆粒や、濃染顆粒から血小板固有の活性物質を放出して、血小板凝集を始め、生体内で多岐にわたる重要な働きをしていることが注目を集めている。すなわち、濃染顆粒にATP、ADP、セロトニン、カルシウムが含まれることは早くから知られていたが、近年、 α 顆粒中に、フィブリノーゲン、第V、VIII、XIII因子、フィブロンectinなどの凝固因子の他に、血小板第4因子(PF-4)、ベータ・トロンボグロプリ

Review on Internal Medicine (1986) Recent progress in hematology.

Chairman: Masafumi KOMIYA, Kitaibaraki Municipal Hospital, Ibaraki

8. Evaluation of antiplatelet therapy on biochemical and pharmacological basis.

Atsushi KURAMOTO, Department of Internal Medicine Research Institute for Nuclear Medicine & Biology, Hiroshima University Hiroshima

ン (β -TG), 血小板由来成長因子 (platelets derived growth factor: PDGF) などが血小板で初めて分離同定されてきた。PDGFは分子量30000の熱に安定な塩基性蛋白で線維芽細胞, 平滑筋の他にグリア細胞, 好中多核白血球, 単球にも作用して, 走向性, 増殖作用を発揮する。また, このアミノ酸組成から, ヒト肉腫ウイルス感染細胞の発癌遺伝子産物のP28V-SISと酷似していること(免疫学的にも共通抗原性をもつ), が明らかとなり, PDGFの生理的意義と腫瘍増殖への関与が注目されている。これら血小板固有の活性ペプチドは骨髓巨核球で合成されるユニークな物質で血管線維芽細胞, 平滑筋細胞などの増殖能を促進して損傷血管の修復に重要, 不可欠な機能を発揮している。また, 血管の硬化性病変すなわち中膜の肥厚の原因となる平滑筋細胞の増殖を通じて, 動脈硬化症の一因ともなることから, 血小板とくに放出反応の関与が注目される。この放出反応の制御はかかる病態発現をコントロールする可能性を示唆してくれる。放出機能は, 他の分泌細胞と同様, まだ多くの謎に包まれているが, 重要なポイントが明らかにされて, これらの点を結ぶ糸が見えて来るようになってきた。例えばトロンビン刺激により, 膜糖蛋白(GPI)に結合してそのプロテアーゼ活性によりGPVを水解して血小板の活性化が惹起される。すなわち, プロスタグランジンカスケードによる膜磷脂質からのアラキドン酸遊離, トロンボキサン A_2 (TXA $_2$)の生成, フォスファチジル・イノシトールの代謝の発現, cAMP, cGMPの生成代謝, Ca $^{++}$ の細胞内動員と細胞外からのinflux, C-kinaseによる20K, 40K蛋白などの磷酸化の促進, そして収縮蛋白の重合, リン酸化によるエネルギーの供給が確保されて, 放出反応が遂行されている。おのおのが重要な部分を担当して不可欠であり, これらが互に連繋して機能していることは, おのおののステップを阻害することで, 全体の働きが低下, 阻害されることから明らかである。しかし, 生体内で薬物が試験管内と同様に作用し, かつ期待通りに反応し細胞の機能抑制につながるか否かは, 別問題で, 臨床実験が必要

表1. 抗血小板薬の作用機序による分類

1. アラキドン酸代謝系に作用するもの
 - a. ホスホリパーゼ阻害薬
メバクリン, P-bromophenacyl bromide(BPB), CB-874
 - b. シクロオキシゲナーゼ阻害薬
アスピリン, インドメタシン,
スルフィンピラゾン など非ステロイド抗炎症薬
 - c. トロンボキサン合成酵素阻害薬
イミダゾール誘導体(1-octylimidazole, 1-carboxy
hetylimidazole, UK-37298-01)
プロスタグランジン誘導体(Azo analogue II, Pinane
TXA $_2$)
ビリジン誘導体(OKY-1555, N-0164)
 - d. トロンボキサン A_2 拮抗薬
SQ-24775, Pinane-TXA $_2$
 - e. プロスタサイクリン産生を促進する薬剤
ジビラダモール, ニトログリセリン, トラビジル
2. 環状ヌクレオチド代謝に作用するもの
 - a. アデニル酸シクラーゼ活性化薬
PGI $_2$, PGE $_1$, PGD $_2$, アデノシン,
チクロピジン, グリクラジド
 - b. ホスホジエステラーゼ阻害薬
ジビラダモール, キサンチン誘導体(カフェイン, ア
ミノフィリン), シロスタミド, フタラジノール, OPC-
13013
 - c. グアニル酸シクラーゼ活性化薬
ニトロブリスド, ニトロングアニジン, ニトログリセリ
ン, モルシドミン代謝産物(SIN-1, SIN-1A)
3. カルシウム代謝に作用するもの
 - a. カルシウム拮抗薬
ベラパミル, ニフェジピン, ジルチアゼム, ワソラン,
TMB-8
 - b. カルモデュリン阻害薬
クロルプロマジン, ハロベリドール, イミプラミン, キ
シロカイン, キニジン, ダウノルビン, ビンクリスチ
ン, W-7, W-13
4. いわゆる“膜安定剤”
セファランチン, イフェンブロジル, ペンシ克蘭, ト
リメタジジン, ジラセブ, スロクチジン, トロピジル,
クロルプロマジン, イミプラミン
5. α -アドレナリン遮断薬
ジヒドロエルゴタミン, フェントラミン, ジベナミン,
フェノキシベンザミン, ヨヒンビン
6. β -アドレナリン遮断薬
プロプラノール
7. 細胞体格と収縮蛋白質系に作用する薬物
コルヒチン, サイトカラジンB
8. その他作用機序不明のもの
クロフィブレート, ハロフェネート, ジフェンヒドラミ
ン, サイプロヘプタジン, レセルビン, フロセマイド

になってくる。

抗血小板薬と治療効果

さて、以上の知見をふまえた上で、現在、抗血小板薬として薬理学的機序によって分類して見ると、表1となる。

ここでこれら各種薬物による抗血小板療法で評価に耐える厳密な治験報告となるとその数は少なく、またその適応と賛否は定まらない部分が残されているのが現状である。すでに1970年代に始められたペルサンチン(P)+アスピリン(A)療法の心筋梗塞(MI)再発予防効果について長期にわたるダブルブラインド調査は今年1986年に、暫く一応の結論を出すに至った¹⁾。上記のごとくアスピリンとジピリダモールは、血栓形成に組する血小板機能を抑制しヒトの動脈血栓の予防的作用が期待される事実に基づいて、また、ジピリダモール(P)の作用が、アスピリン(A)との共働作用により、しかも、その量に比例して、増強されることが明らかなことから、この2薬の組合せについて治験が進められた。このいわゆるPARIS-1の研究は、1979年に終了して、P+A、Aのみ、プラセボの3群につき心筋梗塞の再発予防効果を最低8週から長いもので5年間の機関を観察して成績を報告した²⁾。20カ月の時点では、P+AはA単独群より明らかにcoronaryのincidence, coronary mortalityで有効であったが、5年間の終了時点では、何れも有意の差を認めなかったと結論している。しかし最初の発作から、6カ月以内にこの治療を始めた群のみで比較すると、total mortality, coronary mortalityともに、有意の低下があったことが明らかにされ、このことが、PARIS-II研究を始める動機となった¹⁾。そして、3128名のMI患者(30~74才)をP+A群とプラセボ群の2群とし、アスピリン330mg×3=990mg/日、ペルサンチン75mg×3=225mg/日の用量で、しかも発症から4週~4カ月以内に登録されたものを選んで、31施設の協力で開始している。今回の調査の中間報告では、1年(12カ月)の時点でcoronary incidenceは-30%であり、coronary mortality-20%, total mortality-11%, 2年(24カ

図2. 冠不全の累積発作頻度. PR: ペルサンチン-アスピリン群. PLBO: プラセボ(PARIS II, 1986)

月)ではcoronary incidence-24%であった。そしてこの予防効果はジピリダモール投与のなかった患者で著しかった。一方、ベータブロッカーをベースに使用されていた群では、予防効果がより大きかったという(図2)。この際、長期に渡り協力を必要とし調査研究に耐えられる患者の選択を詳細に規定している。すなわち冠動脈手術、弁置換術、ペースメーカー移植などの手術歴のないこと、悪性腫瘍、重篤な肺機能障害、慢性肝疾患、成人糖尿病などの重病人は除外すること、また脳血管障害、精神病、アルコール中毒、整形外科的重症患者などの長期追跡が困難な症例を除外すると共に、アスピリン過敏症や胃出血などの出血傾向のある人を除いている。因みにPARIS-Iと同様、今回もこの薬物療法の副作用として出血傾向、頭痛、血清BUN、尿酸の上昇が認められている。

一方、TIAに対しては、Sherry 1985³⁾の報告にあるごとく、多くの報告があり、AICLA報告(1982)⁴⁾は36カ月の長期の成績を出してAとA+Pで同様に有効であったという。我が国でも、村上ら(1986年)のアスピリンとチクロピジンの比較調査があり、TIA 218症例の1年間の追跡結果がある⁵⁾。

また、腎疾患については、膜増殖性糸球体腎炎について、ジピリダモール225mg/日、アスピリン975mg/日のスケジュールで1年間二重盲検プロスペクティブ研究の成績が報告され、腎機能障害の進展と、腎不全の発現を遅延させたとの報告が

あり⁶⁾、ある程度の効果が期待される。

以上、MI、TIA、腎疾患での代表的と思われる成績を紹介した。これまでの報告で、MIではP+Aの併用効果が認められているが、しかしTIAではA(300~1000mg/日)、チクロピジン200mg/日の単剤の有効性はあるが、スルフィンピラゾン、ジピリダモールの併用効果は期待できない。その他、人工血管などの血栓予防にアスピリン、ジピリダモール、チクロピジンなど、また腎疾患にジピリダモール、細血管障害(TTPなど)での有効性の報告があるが、我が国においては症例報告にとどまり、MIや、TIAなどのような組織的、長期的調査はまだ結果を出すまでに至っていない。

血小板凝集の機序とその抑制

実際に血小板同志が結合する凝集反応の機序について最近目覚しく進歩があったので、これを紹介して、そこから抗血小板療法の将来への展望を述べてしめくりとしたい。

この謎を解く鍵となったのは、古くから知られていた血小板無力症(Glanzmann thrombasthenia)という遺伝性(常染色体劣性)の出血傾向の病気である⁷⁾。血小板数、形態には異常はないが、出血時間が延長し、血小板凝集能(ADP、エピネフリン、コラーゲン、トロンビンなど)が、欠如していること、但し、トロンビン刺激で放出反応は正常に認められることを特徴とする。1974~5年 Nurden, Caenらにより、この疾患の血小板膜糖蛋白のGPIIb, IIIaが特異的に欠如(又は減少)していることが報告され、この欠損が、各種刺激剤に対する凝集能欠如の原因と考えられるようになった。この膜蛋白GPIIb(分子量142000)、IIIa(分子量114000)の物理化学的性状と共にどんな働きをするかについては、¹³¹Iによる膜表面蛋白の標識法、³H-糖鎖標識法の導入、モノクローナル抗体の作製などによる研究から、①GPIIb, IIIaを欠如する血小板無力症では、各種刺激剤による凝集能や、血小板へのフィブリノーゲンの結合が出来ないこと、②GPIIb-IIIaが形成したcomplexに対するモノクローナル抗体は、血小板へのフィブリノーゲンの結合や、血小板凝集を抑制する、③

血小板が凝集した時のTriton X-100の不溶性分画には、細胞内骨格蛋白や、フィブリノーゲンとともに、GPIIb, IIIaが存在していること、④phospholipid vesiclesに取り込ませたGPIIb-IIIa複合体は、フィブリノーゲンを結合することなどから、活性化の伴って形成されたGPIIb-IIIa complexがフィブリノーゲンレセプターと考えられるようになった。

静止血小板ではGPIIb, IIIaは別々に存在するが刺激をうけて活性化すると、細胞内Ca⁺⁺濃度の変化(10⁻⁸~10⁻⁹M→10⁻⁵~10⁻⁶M)し、主としてGPIIIaに細胞内Ca⁺⁺(μM)が結合することによってIIb-IIIaが、可逆的にcomplexを形成しレセプター機能を発揮する⁴⁾。これに対応するフィブリノーゲンの接触する部分の構造については、フィブロネクチンなど接着蛋白の構造解析の結果、フィブリノーゲンγ鎖(400-411)(Leu-Gly-Gly-Ala-Val(COOH)とα鎖(572-575)のArg-Gly-Asp-Ser部分が重要であることが明らかにされた。すなわちレセプターはフィブリノーゲン(フィブロネクチン)のα鎖のArg-Gly-Asp-Ser部分、γ鎖のデカペプチド部分を認識可能となることが、合成ペプチド(α鎖のGDRS、またγ鎖のデカペプチド)を用いた研究から明らかにされた⁸⁾。Phillipsらは、人工磷脂質膜にGPIIb-IIIa complexを植え込んで再構成した人工膜にデカペプチド(γ:400-411)を予め作用させておくともはや、¹³¹Iフィブリノーゲンが結合しないことを報告している⁸⁾。これらペプチドを血小板多血漿(PRP)に予め加えることによって、血小板GPIIb-IIIa complexと反応させておくと、もはやトロンビン刺激しても、フィブリノーゲンの活性部分は血小板表面のレセプターによって認識されず、従って凝集は抑制され骨格蛋白の動員も少なくないことを確認している(図3)⁹⁾。

以上、凝集の機序をまとめると図4のごとくなる¹⁰⁾。またこのレセプター(GPIIb-IIIa complex)は、血小板以外の細胞例えば単球、リンパ球、好中球などの血液細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞、medulloblastoma、肉腫細胞また、cell line(K-

図3. 合成デカペプチドによる血小板トロンビン凝集の抑制とトライトン X-100不溶性分画への影響 (Thrombin 0.4U/ml)

図4. 血小板フィブリノーゲンレセプターとフィブリノーゲン (フィブリン)

562, HL-60細胞)にも存在することが明かにされつつある。

おわりに

腫瘍細胞の細胞間反応は、接着蛋白を介して結合するとすれば、腫瘍の転移もこれで説明できる。上述のPDGFの作用が明らかになって来れば抗血小板療法の今後の課題としては、従来の血栓予防のみならず、動脈硬化症の予防、さらに悪性腫瘍の発症、進展、転移予防、また骨髄線維症など、線維化の治療にも拡大されることが予測される。

文 献

- 1) Klimt CR, et al: Persantine-aspirin reinfarction study. Part II. Secondary coronary prevention with persantine and aspirin. J Amer College Cardiol 7(2): 251, 1986.
- 2) The Persantine-aspirin reinfarction Study Research Groups: Persantine and aspirin in coronary heart disease. Circulation 62: 449, 1980.
- 3) Sherry S: Clinical aspects of antiplatelet therapy. Sem Haematol 22: 125, 1985.
- 4) Boussier MG, et al: Controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of athero-thrombotic cerebral ischemia. Stroke 14: 5, 1983.
- 5) 東儀英夫, 村上元孝: 一過性脳虚血発作 (TIA) に対するチクロピジンおよびアスピリンの効果—12か月二重盲検試験および24か月オープン継続調査による比較検討. 日内会誌 76: 41, 1987.
- 6) Donadio V, et al: Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trial of platelet-inhibitor therapy. New Engl J Med 310: 1421, 1984.
- 7) 藤村欣吾, 蔵本 淳: 血小板機能, 先天性血小板機能異常の病態と診断. 血液学 (日比野進 監修), 丸善, 東京, 1985, p1475.
- 8) Parise LV, Phillips DR: Reconstitution of the purified platelet fibrinogen receptor. Fibrinogen binding properties of the glycoprotein IIb-IIIa complex. J Biol Chem 260: 10698, 1985.
- 9) 藤村欣吾: 血小板骨格蛋白. 第4回立山シンポジウム, 秋田, 1986.
- 10) 藤村欣吾, 他: 血小板凝集能の機序とその異常. 医学のあゆみ 127: 42, 1983.