

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

薬局 (2001.06) 52巻6号:1681~1685.

【抗血栓薬の適正使用】
血栓症の薬物療法と再発防止
血管外科領域

笹嶋唯博

血栓症の薬物療法と再発防止

3 血管外科領域

笹嶋唯博

旭川医科大学第一外科

はじめに

血管外科で扱われる血栓症には、動脈血栓症と静脈血栓症がある。病態の主役となる血栓は血小板主体の白色血栓（動脈血栓）と血液がそのまま凝固した赤色血栓（静脈血栓）に分けられ、血栓症の病因が反映される。いずれの血栓も量的な多寡はあれ、フィブリンにより血栓塊としての形が保持され、種々の程度に血球成分を含有する。早期のフィブリン塊は可逆性で、内皮細胞から生成される組織プラスミノゲンアクチベータ（tPA）や静脈性に投与される各種プラスミノゲンアクチベータ（PA）が作用して線溶過程が始まるとフィブリン表面のリジン基が露出し、それにtPAとプラスミノゲンが結合してこれらの集積層が血栓表面に形成され¹⁾、血栓の表面から線溶が連鎖的に進行する（図1）。血栓はこれにより完全に溶解されるものもあるが、通常は、遺残し、慢性の経過で器質化（組織化）する。器質化した血栓はそのまま血管を完全

閉塞させるか狭窄を残す。また静脈では再疎通により蜂巢状（スポンジ）の血行路が形成される場合もある。このような経過を取る血栓症に対し抗血栓薬を適正に使用するためには、血栓の特徴、血栓症の病因と発生机序、閉塞病変の重症度、血流条件（血行の良否）、病期による治療目的の相違などを理解し、特徴（作用や副作用の種類と強さ）を考慮した薬剤の選択、投与期間、併用療法の必要性などが決められる。

1. 血栓症の種類と特徴

1). 急性動脈または静脈血栓症

血栓症は通常、急性動脈閉塞または静脈閉塞症として発症する。

急性動脈閉塞は、動脈壁自体の病変に続発する血栓症と動脈壁自体には病変を有しない塞栓症とに分けられる。血栓症における動脈病変は粥状硬化症が大部分を占め、次いで血管炎が多い。病変のある血流面に形成される血栓は動脈血行が保持されている段階では白

色血栓であるが、ついに閉塞するとその中枢および末梢の血管内に残留した血液が凝固するので赤色血栓がそれに連らなる。塞栓症は左心房や左心室に形成された血栓が遊離し、特に下肢動脈を閉塞する場合は最も多く、通常、塞栓子は白色血栓で、同様に赤色血栓が形成される。

静脈血栓は赤色血栓である。静脈鬱滞症に続発して静脈炎や凝固異常が加わって血栓が形成され静脈が閉塞する。左総腸骨静脈は解剖学的に前方に位置する大動脈－右総腸骨動脈で圧迫されているため、左下肢深部静脈血栓症の頻度が高い。静脈血栓が遊離すると重篤な合併症として肺塞栓症が発生する。

2). 代用血管（グラフト）血栓症

代用血管には固有の正常と異常治癒過程があり、移植部位、グラフトの血流条件、高脂血症、糖尿病、心疾患などの併存疾患、喫煙の有無など宿主の条件により移植後早期から晩期にわたり特有の病態を発生する。

(1). 自家静脈 (AVG)、動脈グラフト (AAG) 粥状硬化症による動脈閉塞は虚血性心疾患 (冠動脈狭窄)、脳虚血 (頸動脈狭窄) および下肢間歇性跛行や壊疽 (閉塞性動脈硬化症、ASO) などを発生する。AAG は専ら冠動脈バイパス、AVG は主に膝下一足部動脈バイパスに使用され、いずれも内皮細胞 (EC) により血流面が被覆されて抗血栓性が獲得される。

AVG の治癒過程をみるとグラフト調製から血流再開一移植後 2 日目までは EC の脱落が起こり、内面にはフィブリンを主体とした極めて薄い血栓膜が形成される。3 日目から再生が始まり 6-8 週目で内皮化が完了する 2)。EC が欠落した期間中は中膜平滑筋細胞 (VSMC) 由来のプロスタサイクリンにより抗血栓性が保持される。しかし 5% の頻度で局所的に白色血栓が成長して急性 AVG 血栓閉塞を発生する。移植後 1 週間以内に多く AVG の質的不良に起因する。これに対しては不良分節の部分置換が必須で、ヘパリンや従来の抗血小板薬で

は閉塞を防止することはできない。次いで移植4週～2年目までは進行性内膜肥厚(IH)によるグラフト狭窄が血栓閉塞の主因となる

3)。5年以降はグラフト粥状硬化が必発で、15年が寿命である。

AAGはAVGと異なり弁がないため中央部の狭窄は稀である。移植に伴う損傷により軽度の吻合部IHを来すが、再内皮化で停止し、少なくとも4-5年は良好な開存性が維持される。閉塞の主因はグラフト硬化で右胃大網動脈や橈骨動脈AAGに発生しやすく、薬物療法の対象である。内胸動脈は動脈硬化に抵抗性で薬物療法を要しない理想的な代用血管とされている。

(2). 人工血管

人工血管は大動脈-大腿動脈バイパス(AF)や大腿-膝上膝窩動脈バイパス(FPAK)に広く用いられている高有孔性メリヤス編みダクロン人工血管(KD)とePTFE(伸延加テフロン)で血栓症の発生が問題となる。ePTFEは

仮性内膜を形成せず内面は厚い compact fibrin 膜で覆われ、内因性プラスミン処理を受けて抗血栓性を獲得し安定化する。メリヤス編み人工血管は 1～1.5 年で仮性内膜が形成され良好な抗血栓性を獲得する。この仮性内膜表面にはやはり 50 μm 以下の薄いフィブリン膜が形成され、抗血栓性は compact fibrin で保持される 1)。則ち人工血管ではいずれの材料においても内面が EC で被覆されることはなく、代わりにフィブリン膜で覆われ、やがて内因性プラスミン処理を受けて抗血栓性を獲得し、その血流条件下で安定する。人工血管の開存は専ら血流量に依存し、AF 人工血管に流れる血流量は 250ml/分、10 年開存率は、抗血栓療法の有無にかかわらず 90%、また FPAK では 150ml/分、5 年開存率は 80% である。閉塞原因として ePTFE は早期血栓と 3 カ月以降で吻合部 IH を発生する特性があるが、KD はび慢性 IH による "Narrowing" も特徴的な閉塞像である。

また末梢病変の進行による run-off 悪化やグラフト自体の外的圧迫、屈曲、血圧低下などによる血流低下で狭窄がなくとも血栓症を発生する可能性がある。

3). PTA (経皮的血管拡張術)

PTA の対象は ASO が大部分で、線維筋性異型性と大動脈炎症候群が少数含まれる。ASO は血管内膜の粥状硬化病変で、IH とそれに伴う中膜萎縮があり、狭窄部位は通常、大部分の EC 脱落がある。同部に PTA を施行した場合、内面はフィブリン膜で被覆され、IH 内の線維筋細胞は活性化されて増殖を再開する。術後早期の急性血栓閉塞を免れた場合にはフィブリン膜表面は抗血栓性を獲得して一但安定化する。この後さらに内皮化されれば再狭窄は防止され得るが、高率の再狭窄率は再内皮化が起こらないことを物語っている。

2. 薬物療法のストラテジー

いずれの場合でも抗血栓療法に伴う患者の QOL 障害や血栓が再発した場合の重症度など

と薬剤の副作用との兼ね合いからストラテジーが立てられる。

1). 動脈血栓症、塞栓症

急性期では塞栓症と血栓症の確診がつき、足関節血圧測定可能で、知覚麻痺のない例はヘパリン、線溶療法、PGE1を投与する。有効例は1～3日で動脈拍動が回復する。動脈内カテーテル線溶療法（最初ウロキナーゼ4000U/分、4時間後から1000U/分）は有効である。血栓症に対する早期～慢性期の抗血栓療法では抗凝固療法に加えて抗血小板薬が不可欠である。

慢性期（1カ月以降）では動脈血栓症は線溶療法で血栓が消失したとしても血栓症の原因となった血管病変は依然として存在するので、通常はそれに対する何らかの血行再建術が施行される。しかし非手術例の血栓症再発予防の場合には長期の抗血栓療法が必要となる。塞栓症は線溶療法が成功し、虚血症状がなければ血行再建術は不要であるが、塞栓再

発予防のため抗血栓療法は不可欠である。

2). 深部静脈血栓症

急性期では、静脈性に線溶療法と抗凝固療法が行われる。発症1週間以内ならば有効例が多く、慢性例であってもチアノーゼや炎症所見などの血栓再発徴候がある場合には数日間の線溶療法が有効である。静脈内カテーテル線溶療法は2週以内まで有効である。

慢性期では、線溶療法が有効であった例は血管内面が治癒するまで約3か月間のワーファリン療法を行う。一方、無効例は約2～3年の経過で側副血行が発達して腫脹が軽減してゆき、一定のレベルで安定する。その間、炎症所見が消失するまでは消炎鎮痛剤を投与し、静脈鬱滞により血栓症が再発しないよう病状を理解した自己管理が不可欠である。ワーファリンは6か月以上継続する。

3). 自家代用血管移植後

AVG バイパスでは、術後 IH によるグラフト狭窄防止が最大の治療目標となり、抗血小板

薬が投与される。また AVG の質不良例ではグラフト狭窄に続発する血栓閉塞防止のためワーファリンが併用される。

IH の発生機序は EC の脱落に始まり血小板由来増殖因子 (PDGF) による VSMC の内膜への遊走、増殖に要約され、EC が欠如する限り IH は続くが、内皮化されるとほどなく停止する。従って IH の進行を防止、抑制するには、EC 脱落後の再生を促進する方法と VSMC の増殖を抑制する方法の二つが考えられる。EC 再生促進作用は PG 誘導体、NO、エストロゲンなどが期待されるが臨床上有効例の報告がない。しかし術後 3 - 4 週間までの EC 再生期に積極的にこれらの薬物療法を行うことは合理的であり、中でも PGE1 注射薬の術後早期投与は可能性が残される。リポ PGE1 の VSMC への取り込みが証明されており、VSMC 由来血管内皮細胞増殖因子を介する EC 再生促進が期待される。VSMC 増殖抑制には種々の抗血小板薬が投与される。5 年以降はグラフト粥状硬化の

抑制が薬物療法の目標となる

筋性 AAG は 5 ～ 10 年の経過で粥状硬化を来して閉塞するので長期にわたって副作用の少ない抗血小板薬や抗脂血症治療薬が選択されるべきである。

4). 人工血管埋込み術後

人工血管の適用は、開存性の点で大血流領域に限られ、膝下以下の動脈バイパス開存成績は極めて不良で、抗血栓療法の有効性は認められない。一方、AF では代用血管の種類にかかわらず抗凝固療法は不要であるが、FPAK では 6 カ月間のワーファリン投与が適切と考えられる。臨床的には末梢病変の併存による低血流や遠隔期の病変進行予防などの理由で抗血小板薬が可能な限り長期間継続される。

5). PTA 術後

PTA 術後は再内皮化されないと考えるべきであり、常に再狭窄の可能性があるのでワーファリンと抗血小板薬を併用し、投与を長期継続するが、現状で IH を抑制する有効な薬

剤はない。

3. 抗血栓薬の投与方法（表1）

抗凝固療法は、経口摂取が安定したら開始し、ヘパリンに引きつずいて daily dose 法でワーファリンへと移行し3-6か月間継続する。効果は4-7日で現れるので2週間毎、トロンボテスト(17-25%)かプロトロンビン時間(International normalized ratio:

1.5-3.0倍)を検査し継続する。中止は2-3週間かけて漸減する方がよい。

AVGにおける投与期間は再内皮化が確実に完了するまで、またはIHによるグラフト血栓閉塞発生の可能性が高い期間として術後6か月間必要と考えられる。ちなみに術中から術後早期のヘパリン投与は早期血栓の防止効果がないだけでなく、血腫形成や後出血の原因となるので行わない。

抗血小板薬について in vitro, ex vivo の抗血小板作用、臨床常用量での薬剤血中濃度などから作用の強さ順に薬剤を列記すると、

ベラプロスト (BP, PGI₂ 誘導体), シロスタ
ゾール (CS) > チクロピジン ≧ アスピリン > イ
コペン酸エチル、トラピジルの順となる (表
1) 4-

6)。リマプロスト (PGE₁ 誘導体) やジピリ
ダモールは抗血小板作用を有するが臨床常用
量では作用が証明されない。副作用との兼ね
合いであるが、術後 2 年間は前 3 者のいずれ
かを選択する。PTCA 後の再狭窄防止に LDL コ
レステロール酸化抑制作用を有するプロブコ
ールとビタミン C、E, カロチンとの術前、後
の併用投与が有効との報告があり 7)、開存率
の向上が期待される。抗血小板薬には血管拡
張作用を合わせもつ薬剤があり、側副血行の
発達促進作用が期待されることから末梢

run-off

不良例に選択される。

参考文献

1). Sasajima T, Takano Y, Hiraishi Y et al.

High accumulation of plasminogen and tissue plasminogen activator at the flow surface of mural fibrin in the human arterial system. J Vasc Surg

2000;32:374-82

2). Ishikawa M, Sasajima T, Kubo Y.

Re-endothelialisation in autogenous vein grafts. EurJ Vasc Endovasc Surg

11:105-111,1996

3). Sasajima T, Kubo Y, Kokubo M, et al.

Comparison of reversed and in situ saphenous vein grafts for infragenicular bypass: experience of two surgeons.

Cardiovasc Surg 1: 38-43,1993

4). Ikeda Y et al.: Comparison of the Inhibitory Effects of Cilostazol, Acetylsalicylic Acid and Ticlopidine on platelet Functions ex vivo. Randomized, double-blind cross-over study.

Arzneimittel-Forschung Drug Reserch

37(1), 5, 563-566;1987

5). 下平秀夫他：各種血小板抑制薬の健常人における臨床試験．臨床薬理 21:605-611;1990

6). 小串基治他：サチグレル (E5510) および対照薬の *in vitro* でのヒト血小板凝集阻害作用．薬理と治療 24:S-263-S-274;1996

7). Tardif JC et al.: Probucol and multi-vitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. N Engl J Med 1997;337*365-372

図 1. 下肢バージャー病の急性血栓症、42
才。線溶療法による膝窩動脈血栓の溶解像

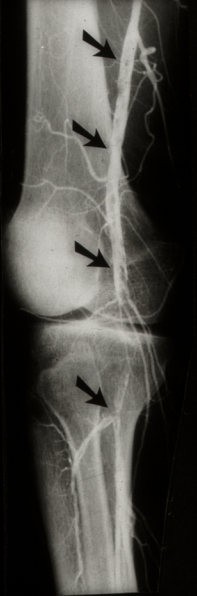
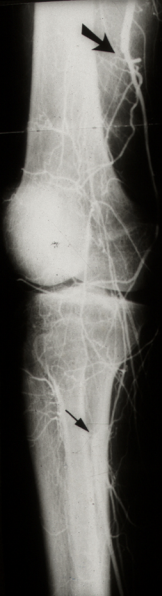


表 1. 血行再建術後に用いられる抗血小板薬:用法と作用

経口薬(略称)	商品名	剤形	投与法	抗血小板* 作用	拡張* 作用	副作用*
抗血小板作用						
アスピリン(ASA)	小児バファリン	81mg/T	1T/日	中	—	無
チクロピジン(TP)	パナルジン	100mg/T	3T/日	中	—	肝機能障害(3%)
イコペン酸エチル(EPA)	エパデール	300mg/T	6T/日	弱	—	無
塩酸サルポグレラート(SH)	アンプラーグ	100mg/T	3T/日	弱	—	無
抗血小板作用+血管拡張作用						
トラピゲル (TR)	ロコルナール	100mg/T	3T/日	弱	弱	無
シロスタゾール(CS)	プレタール	100mg/T	2T/日	強	強	頭痛(6%)
ベラプロスト(BP)	プロサイリン ドルナー	20ug/T	6T/日	強	強	頭痛、紅潮(7%)

SH= セロトニン(5-HT₂)ブロッカー; BP= PGE₁ 誘導体; *=臨床常用量における作用

表 2. 血行再建術後の抗血小板療法: 患者の条件からみた薬剤の選択、抗凝固薬併用の要否と期間

		選択順位			ワーファリン併用*	
		第一選択	第二選択	第三選択	要 否	期 間
大動脈大腿動脈バイパス						
末梢 run-off*	good	不要	EPA, ASA	—	不要	—
	fair	BP, CS	(SH)	EPA, ASA	可能ならば	3-6 カ月
	poor	BP, CS	ASA, TC	—	要	24 カ月以上
大腿膝上膝窩動脈バイパス						
末梢 run-off#	good	EPA, ASA	—	—	可能ならば	3 カ月
	fair	BP, CS	(SH)	—	要	6-24 カ月
	poor	BP, CS	ASA, TC	—	要	24 カ月以上
PTA 術後		BP, CS	—	—	要	24 カ月以上

*= 浅、深大腿動脈とも開存 good, 深大腿動脈のみ開存 fair, 深大腿動脈のみ開存で発達不良 poor;

#= 下腿3動脈の 1 本のみ開存 poor, 2 本開存 fair, 3 本開存 good, (Angiographic run-off by Linton, Daring), ()=臨床データが乏しい. 略称は表 1 に示す

→