

血液の機能・病態と薬物

赤血球-酸素運搬-貧血-造血薬

白血球-貪食作用-(がん化)白血病,(減少)顆粒球減少症-抗ガン剤

血小板-止血作用-出血/血栓症-止血薬/血小板凝集抑制薬

血液凝固因子群-止血作用-血栓症-抗凝固薬

凝固系と線溶系(血液凝固と凝血溶解の2つの系)

外傷口の遷移の全体像

1. 組織損傷→カリウム放出→脱分極+物理的神経刺激, 鋭い痛み
2. 血管平滑筋に血小板粘着, 凝集→白色(一次)血栓, 5-HT 放出, 鈍い痛み
3. 凝固系の活性化→フィブリン血栓=赤色(二次)血栓, かさぶた
4. 組織修復→線溶系の活性化→血栓融解, 治癒

血小板凝集の機序→プリント①

教科書にもあり(405ページ)

右下, 。血小板凝集と書いてあるGPIIb/IIIaが隣の血小板にある

凝固系の主役: 血液凝固因子→プリント②

12種類の凝固因子が同定されている(I~XIIIでVIは欠番, aは活性型)

トロンボプラスチン(III)はリポ蛋白複合体, 他の因子はセリンプロテアーゼ

血友病: VIII因子の欠損(Aタイプ), IX因子欠損も発見(Bタイプ)

血液製剤により因子を補充。AIDS問題で有名に。

血液凝固系は大きく3段階カスケード, 教科書406ページ

- (1) 凝固因子の活性化(外因性経路と内因性経路)
トロンボプラスチン(III): 損傷された膜から生じるリン脂質やリポ蛋白
 $Va + VIIIa + Xa =$ プロトロンビナーゼ複合体
- (2) プロトロンビン(II)→トロンビン
活性化された Xa 因子, カルシウム(IV)による
プロトロンビン時間=血漿に組織トロンボプラスチン(III)と $CaCl_2$ 添加
アンチトロンビン III はセリン分解酵素阻害因子(内因性凝固因子)
- (3) フィブリノーゲン(I)→不溶性フィブリン
トロンビンによって変換, XIIIa 因子でポリマーに

トロンビンは血小板, V, VIII, XIIIも活性化する。

血小板にはトロンビン受容体。Gq共役型, 受容体自身を限定分解

トロンボモジュリン(内皮細胞由来)との結合により不活性化

アンチトロンビンIII(血漿中のセリンプロテアーゼ阻害物質)により不活性化

プロトロンビン時間

採決した血液にシュウ酸ナトリウムを加えてトロンビンへの変化を防止

次に大量のCaと組織トロンボプラスチンを加えて凝固までの時間を測定

正常値は12秒くらい

線溶系はフィブリンを分解する3段階

- (4) 組織から活性化因子が出る
- (5) 血漿中プラスミノーゲン→プラスミン
- (6) フィブリン→分解産物

止血薬

紫斑病

血小板性と非血小板性がある

局所止血薬

トロンビン, ゼラチン, 酸化セルロース

ビタミンK

食物由来のK1: フィトナジオン, 腸内細菌が作るK2: メナテトレノン

肝臓においてプロトロンビン(II), VII, IX, X 因子の産生を促進

これらの因子(酵素)のグルタミン酸を γ カルボキシル化する(Gla)

カルボキシル化された負電荷に Ca^{2+} が結合できる

光で不安定, 急速静注はショックの危険

新生児出血の予防, 低プロトロンビン血症に

カルバゾクロム→プリント⑩

血管強化薬, 紫斑病などに。機序不明, 経口

ルチン(ビタミンP)動物では血管抵抗性を強めるがヒトでは内服で吸収されない

トラネキサム酸

抗線溶薬(抗プラスミン剤)

プラスミンやプラスミノーゲンのLysに結合, フィブリンとの結合を阻害する

炎症のはじまりに有効? 出血素因にもちいる, 最近では風邪薬や歯磨きにも

類似の物質に ϵ アミノカプロン酸(EACA)→プリント⑨

血小板凝集抑制薬

血小板凝集の機序→プリント①

適応: 狭心症, 軽い脳梗塞→血栓予防薬(抗凝血薬, 抗血小板薬)

チクロピジン

作用機序は未確定
血小板とフィブリノーゲンの接着を抑制
アデニル酸シクラーゼの活性化によって cAMP を増加→血小板抑制
出血, 肝障害, 白血球減少症
アスピリン→プリント⑧
シクロオキシゲナーゼ (COX) のSer-530をアセチル化して非可逆的阻害
TXA2は凝集促進, PGI2は凝集阻害
血小板シクロオキシゲナーゼをアセチル化して阻害, TXA2産生を阻害
用量高いと血管内皮のシクロオキシゲナーゼも阻害し PGI2産生を低下
少量を服用 (50~100mg/日)

ベラプロスト
プロスタサイクリンPGI2 製剤, cAMP上昇による血小板機能阻害

ジピリダモール, ジラゼブ
冠血管拡張薬としても使用
アデノシン濃度を上昇+PDEIII 阻害

シロスタゾール
ジピリダモールに類似
慢性動脈閉塞症 (ASO, TAO) に用いる

プリント⑦で抗血小板薬の再梗塞抑制作用→ 脳梗塞の慢性期に使用
2000年にアスピリンは特例で保険適用に

抗凝血薬

凝固系の抑制
全体に共通する副作用: 出血傾向
ヘパリン (点滴, 静注) →プリント④
スルホン酸を有する多糖類
アンチトロンビン III に結合して作用を増強
トロンビンを不活性化したら再利用される
DIC (播種性血管内凝固症候群)
種々の臓器で血液凝固に基づく出血, 急激な経過. 死亡率高い
アンチトロンビンIII低下を伴う→ヘパリンを適用
アンチトロンビンIII製剤も用いられる
ヘパリンは胎盤を通過しないので妊婦に可だが, 注意
過剰投与には硫酸プロタミン (魚卵から製造される塩基性アミノ酸, 核酸混合物) を投与

アルガトロバン

抗トロンビン薬, アルギニン誘導体, アンチトロンビンIII非依存性
慢性動脈閉塞症に適応
点滴静注, 出血性脳梗塞の危険あり

ワルファリン (経口)

ビタミンKに拮抗的に肝臓においてプロトロンビン生成を阻害→プリント④
血中濃度と抗凝固活性は一致しない→プリント⑤
作用が発現するのに2日かかる
薬物相互作用多い: アルブミン結合量が多いため
納豆 (ビタミンK多い) を食べてはいけない
副作用: 出血, 脱毛, 下痢

血栓溶解薬

心筋梗塞, 脳梗塞

ウロキナーゼ

ヒト尿中より単離 (u-P.A) 1965年より使用
腎臓が産生する
フィブリンに吸着されたプラスミノーゲンを分解してプラスミンにする
冠動脈内投与もしくは点滴静注

ストレプトキナーゼ

溶血性連鎖球菌が産生する酵素
日本では使われない (発熱)

t P A

ヒトの組織プラスミノーゲンアクティベーター
血管内皮細胞にごく微量存在
静脈内投与, P.T.C.R
血中半減期が短い, 再開塞が起こる
化学修飾による第二世代, 第三世代の開発が盛ん
チソキナーゼ (天然型)
アルテプラナーゼ (変異型)