

## 血栓を溶解する薬のあれこれ

知人の薬剤師から富山県薬剤師会会報「とみやく」に本ニュースを基にした寄稿をお願いされ2025年11月から1年間限定で3ヶ月に1回寄稿することになったのですが、本ニュースはA4版2枚分で寄稿分はA5版1枚分なので一つのニュース記事をかなり削除、圧縮した内容になりますから、それなりに頭を使うのでやりがいがあります。今回は寄稿の複数候補に挙げた中の一つから話を逆に捻じた内容で、これまでのニュースのまとめの話でもあり、かつ注射薬中心の話になります。

### 1) 血液の流れ

血液は心臓を出発点とすると大動脈→細動脈→毛細血管→細静脈→大静脈の順に移行して心臓に戻ってきます。この順路の中で毛細血管の血管壁がもっとも緩みがあり血漿が外に漏れやすくなっています。毛細血管の外にはコラーゲンやプロテオグリカンが豊富に存在する間質が存在しており血漿の水分をゲル状にして蓄え保持します。大部分の水分は再び毛細血管に再吸収されて細静脈へと移動し静脈弁の存在で逆流を防ぎながら、主に周辺の筋肉の運動で心臓方向へと移動していきます。残りの水分はリンパ管に移動して周囲の筋肉の運動により心臓方向へ移動し途中で静脈と合流して心臓へ達します。

### 2) 下肢深部静脈血栓症(DVT)と浮腫

下肢深部静脈血栓症は、実は私自身が20年近く前に罹患し現在も予防的治療を受けているのですが下肢静脈の血流が滞留して血栓を起こすという疾患で、その血栓が剥がれて静脈を上行し心臓を経て肺に達すると肺塞栓を引き起こし呼吸困難となり、時には死に至るという怖い病気です。前項の血液の流れから言うと何らかの原因で静脈弁の機能が低下したり、リンパ管への移動機能が低下すると間質に保持能力以上の水分が来て、この余剰となった水分が浮腫という症状となって現れます(本ニュース552号でも紹介)。重力の関係で浮腫が症状として現れやすい部位は下肢で、かつ筋肉運動の少ない脛骨前面(向こうずね)、大腿屈側(太ももの内側)、足背小指側に浮腫が現れやすくなります。浮腫は血流の停滞を意味し何らかの原因で血管壁が傷つけられると血液内の血液凝固因子が活性化され血栓形成が起こります。そして運悪く出来た血栓が肺へ飛んでいくと肺塞栓につながるというわけです。

下肢静脈血栓形成の要因として有名なものにはエコノミークラス症候群が挙げられます。つまり長時間同じ姿勢で座っていると下肢静脈血が貯留しやすいわけです。さらに長時間のデスクワークも同様にリスク因子になります。そのような血栓ができたのを知らずにカラオケで張り切って歌おうものなら血栓が肺へ飛んで突然の息苦しさを覚え本人は原因も分からずに失神して緊急入院する場合もあるかもしれません。もっとも私の場合は別の原因で入院した時に下肢深部静脈血栓症が発見されましたが。

### 3) 下肢深部静脈血栓症の薬物治療

入院すると下肢静脈血栓症の治療として血栓が肺へ飛ばないようにするため下肢大静脈の分岐部位に専用のフィルターが留置されます。そして血栓溶解のためにヘパリンやアルガトロバンの点滴投与が行われます。急性期を過ぎると抗凝固薬のワルファリンやDOACの内服治療が始まります。さらに下肢の浮腫は血流の滞留が背景にあると判断されますから主治医が指示した血流を促す医療機器の弾性ストッキングの装着が併用されます。

もし向こうずねの浮腫が改善して弾性ストッキング装着をやめていた患者さんが再び向こうずねの

浮腫が顕著になってきたため薬局に弾性ストッキングを装着して良いかと質問された場合は新たに下肢静脈に血栓が形成された可能性もあるため弾性ストッキング装着を指示した医師の意見に従うように指導する必要があります(本ニュース582号でも紹介)。

#### **4) 下肢深部静脈血栓症の注射薬治療 (実は本適応を持つのはファンダパリクス皮下注のみ)**

以下に入院時に利用された注射薬を復習してみますが実は深部静脈血栓症への適応はありません。

##### **①ヘパリン注射**：非常に強い負の電荷をもつ多糖類で分子量により作用が異なります。

###### **a. 高分子ヘパリン(ヘパリンナトリウム注射：分子量が概ね1万以上)**

トロンビンはフィブリノーゲンをフィブリンに変化させて結果的に血栓形成に関与しますが、そのトロンビンの作用を阻害するのがアンチトロンビンⅢ(ATⅢ)になります。ここに高分子ヘパリンを加えるとATⅢの阻害作用が1000倍近くアップします。長い分子鎖の高分子ヘパリン上には**トロンビンとATⅢの両方が密着して結合**する部位があり相互に作用しやすくなりトロンビンへの阻害作用が強くなります。またXa因子はヘパリンとは直接結合しませんがヘパリンと結合したATⅢと結合しやすくなりXa因子の活性も抑制され抗凝固作用を示します。つまり高分子ヘパリンはトロンビンとXa因子の活性を抑制して抗凝固作用を示します(IXa因子、XIa因子、XIIa因子なども阻害します)。

###### **b. 低分子ヘパリン(フラグミン<sup>®</sup>注射、クレキササン<sup>®</sup>注射：分子量が概ね5000迄)**

低分子ヘパリンは短い分子鎖のためATⅢとは結合しますがトロンビンとは結合できません。つまりATⅢのトロンビンへの効果は弱くなり抗凝固作用が弱くなります。一方低分子ヘパリンと結合したATⅢとXa因子は結合しやすくなったままなのでXa因子阻害による抗凝固作用は残っています。つまり低分子ヘパリンの方が高分子ヘパリンより出血の副作用リスクは少なくなります。

##### **②アルガトロバン注射(スロンノン<sup>®</sup>HI注射およびジェネリック薬)**

一時期、原薬が入手できず製造休止になっていましたが現在は供給可能になっているようです。トロンビンを選択的かつ直接的に阻害する作用があります。内服薬ではダビガトラン(プラザキサ<sup>®</sup>)に相当します。アルガトロバンの三本足(トライポッド)構造がトロンビンの活性部位の近傍に立体的に結合することでトロンビンによるフィブリン生成、血小板凝集および血管収縮の3つの作用を抑制すると説明されています。かつての私の治療ではヘパリンでの効果が弱くアルガトロバンに変更されました。

※上記の①と②の薬剤は作用機序をみても分かるように、いずれも**直接血栓を溶解する薬ではありません**。血液は凝固系と線溶系のバランスで血管内に血栓ができないように保たれていますが、体内の凝固系の作用を抑える薬を投与して体内にある線溶系を優位にし、出来た血栓を間接的に溶解すると考えればよいでしょう。また私の当時の主治医は直接血栓を溶解するウロキナーゼ(次項に記載)の静脈血栓への使用は出血リスクが高い(リスク>ベネフィット)ののではないと話していました。

#### **5) 直接的な血栓溶解薬 (なお以下の薬も深部静脈血栓症への適応はありません)**

上記の薬は抗凝固作用を利用した間接的な血栓溶解作用でしたが直接血栓を溶解する薬もあります。体内の線溶系物質はプラスミンでフィブリンを分解して血栓を除去します。そのプラスミンは血栓の中にある組織プラスミノゲンアクチベーター(tPA)によってプラスミノゲンから切り出されます。

##### **①ウロキナーゼ製剤(ウロナーゼ注射<sup>®</sup>)**：キナーゼ(リン酸化酵素)の名称がありますが古くは活性化物質を生成する物質を広くキナーゼと呼んでいた名残りでウロキナーゼはリン酸化酵素ではありません。

プラスミノゲンをプラスミンに変換しますが血流の中にもプラスミノゲンが存在しておりウロキナーゼは血流中でプラスミンを生成するため全身での出血リスクが高くなり、かつ血栓に届くまでにプラスミンの作用が分解等で減弱するため安全性、効果の点で次のtPA製剤の方が優れています。

##### **②tPA製剤(アルテプラゼ注射(グルトパ<sup>®</sup>/アクチバシン<sup>®</sup>)、モンテプラゼ注(クリアクター<sup>®</sup>))**

血栓に吸着して血栓中のプラスミノゲンをプラスミンに変換させます。(終わり)