

第 1 - 1 節

Section 1 - 1:

血小板の基本理解

1 抗凝固・抗血小板薬を使うための
血小板と凝固系の基本理解

2 理屈がわかる
抗血小板薬の使い方

3 理屈がわかる
抗凝固薬の使い方

研修医: 国家試験に合格して臨床研修2年目になります。学生の頃からクリニカルクラークシップもしているので、患者さんをみても全く対応できないわけではありません。しかし、自分の対応が正しいかどうか、自分なりの理屈がわからなくて困っています。循環器内科でも、神経内科でも、脳外科でも抗凝固・抗血小板薬を広く使用しているのはわかっています。でも、「どうして薬を出しているの？」と聞かれると困ってしまいます。



専修医: 私は循環器内科を専門にしようと考えています。心筋梗塞などの循環器疾患は進行が速いので、患者さんがきてから本を読む時間がありません。急性冠症候群では心臓カテーテル検査室（カテ室）に運ぶ前に抗凝固・抗血小板療法を使うのがパターンになっています。しかし、私も「なぜ、抗凝固・抗血小板療法がこの症例に必要なのか？」と質問されると答えられない場合が多いです。学生の頃は血小板、凝固系などを勉強しましたが、循環器内科にきてからは再度の勉強をしていません。薬の名前は知っていますが、作用メカニズムなどはわかりません。心筋梗塞が「冠動脈の血栓症」といわれても、「血栓症」の理解も不十分です。



研修医: 勉強したくても、わかりやすい日本語の本がなくて困っています。



専修医：先輩に聞いても通り一遍のことしか教えてくれないよね。



指導医：かつて日本の医学教育では生理学、薬理学などの基礎科目が充実していました。大学の授業も各大学の各教員が自分の興味を話していたので、大学によっては血小板、凝固系に非常に強いところもありました。最近では、医学教育の標準化が進んだため、特徴のある知識をもった若手が減りました。循環器内科は抗凝固・抗血小板薬を最も使う診療科ですが、血小板、凝固系の基礎知識をもった指導医は少ないのが実態です。日本固有の問題というわけでもなく、世界的にも血小板、凝固系、血栓症などの知識をもった循環器内科医（Thrombo-Cardiologist）はきわめて少数です。私の世代では血小板の基礎研究を若いうちにしっかりやった循環器内科の専門家は、Valentine Fuster 先生くらいかもしれません（Fuster 先生は急性心筋梗塞などが動脈硬化の進行の結果ではなく、動脈硬化巣の破綻部位の血栓により発症するという「急性冠症候群」の概念^{1,2)}を唱えた人です）。

病態生理、薬効薬理を考えるよりも、薬剤介入の臨床試験の結果を重視する Evidence Based Medicine (EBM) の考え方が普及しました。若手の医師たちは病態生理、薬効薬理を考えるより、ランダム化比較試験の結果、そのメタ解析、それらをまとめた診療ガイドラインを読むことで手一杯の人が多いいと思います。ランダム化比較試験は科学的にデザインされた試験なので、その結果には普遍性があります。医師であろうと、医学の門外漢であろうと、同じ土俵で解釈することが可能です。ガイドラインの解釈は、若手医師、経験を積んだ医師で差がないことが前提です。EBMの世界では個別の医師の実臨床の経験の蓄積、個別の医師の病態生理、薬効薬

1 抗凝固・抗血小板薬を使うための
血小板と凝固系の基本理解

理の理解に基づいた薬剤介入はエビデンスレベルが低いとされます。医療が「標準化」された結果として、長く経験を積んだ医師と若手の差が小さくなりました。病態生理、薬効薬理を理解していないと、ガイドラインに記載された医療介入を行ってもその根拠となる理屈が大規模臨床試験の結果しかないことになり、いつまで経っても自分の医療介入に自信をもてなくなります。EBMは臨床試験の結果に基づいて医療を標準化する意味がありました。しかし、個別の医師は常に個別の症例の病態と、自分が介入する薬剤の薬効を演繹的に考える習慣をつけなければ成長しません。Thrombo-Cardiologyには専門家が少ないので、この本の内容をしっかりと理解すれば世界をリードできる医師になれると思います。

2 理屈がわかる
抗血小板薬の使い方

専修医: 薬のことを聞く前に、心筋梗塞、急性冠症候群、心房細動、静脈血栓塞栓症などの循環器疾患の発症における血小板、凝固系などの役割についての概略をお聞きしたいと思います。



3 理屈がわかる
抗凝固薬の使い方



指導医: まず、血小板から解説しましょう。図1に血小板細胞の概略を示します。赤血球、白血球に比較すると、血小板細胞のサイズは小型です。直径2～5 μmの円盤型をした細胞です。細胞として特徴的なのは、核がないことです。分裂、増殖をしません³⁾。エネルギー代謝は活発で複数のミトコンドリアを有します。RNAから蛋白質を作るためのゴルジ体もあります。図1には書いていませんが、細胞の外と内をつなぐ開放小管系があります。図1の右側には主な血小板膜糖蛋白の細胞上の分布を示しています。図の右上に示した血小板膜糖蛋白 (Glycoprotein: GP) IIb/IIIaは、細胞上におよそ2万分子存在します。細胞膜上に均一に分布しているのがわかります。活性化血小板上ではGPIIb/IIIaの高次構造が変化することが知られています。開放小管系

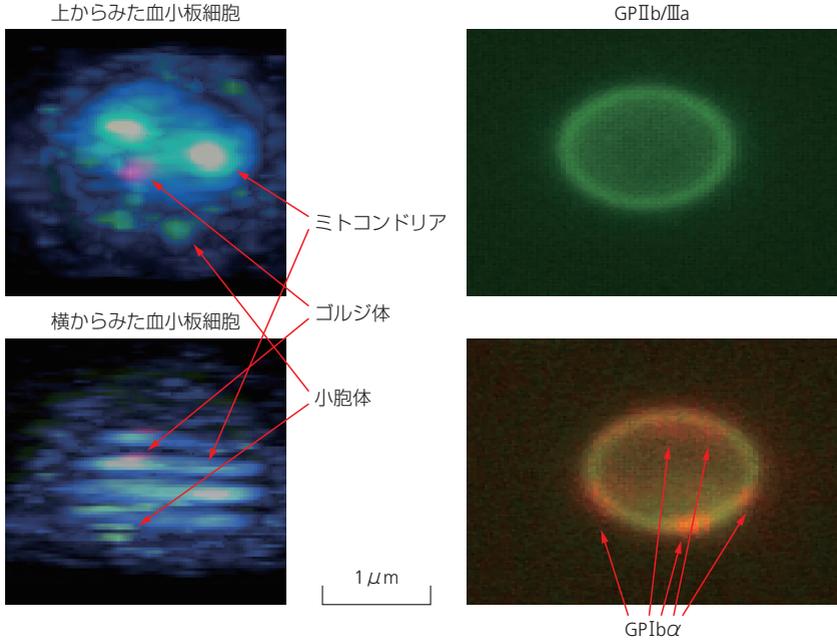


図1 血小板細胞の概略

にも分布しているので、活性化血小板上ではさらに GPIIb/IIIa 分子の数が非活性化時の倍くらいに増えます⁴⁾。右下のオレンジの蛍光で示しているのは GPIb α 分子の分布です。単一細胞膜上に 1 万 5,000 分子程度の GPIb α 分子が存在します。GPIb α 分子は血小板細胞が活性化しても高次構造は変化しません。活性化血小板ではむしろ GPIb α は細胞内に移動して、細胞表面上の分子数は少なくなります。

図 2 に血管壁近傍の血小板細胞を示します。赤血球は血管の中心部を流れます。実際の赤血球は図 2 より複雑な円盤状の形状をしています。サイズが大きくて重いので、赤血球周囲には血流の揺らぎが起こります。揺らぎのなかに、血管壁方向に向かう血流成分があるので、

1 抗凝固・抗血小板薬を使ったための
血小板と凝固系の基本理解

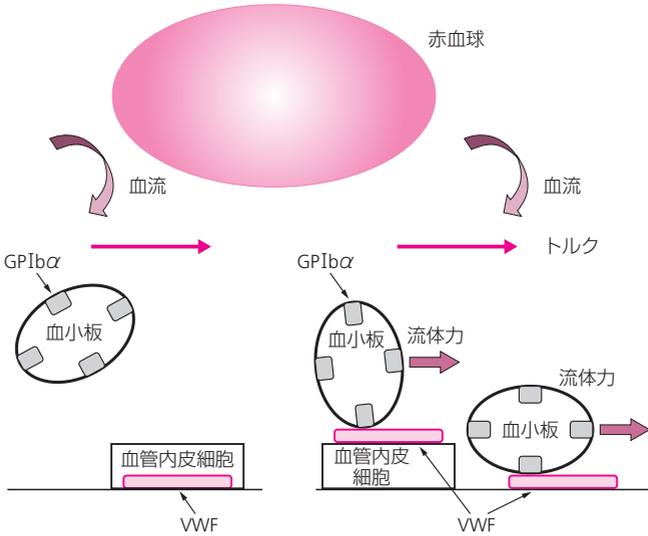


図2 血管壁近傍の血小板細胞

血管壁近傍の血小板は常に血管壁方向に押されることとなります。血管は左下に示したように内皮細胞に被覆されています。内皮細胞は血小板がきても優しく受け止め、血小板を接着させることも、活性化させることもありません。血管内皮細胞が酸化ストレス刺激などを受けると細胞の性質が変化します。血管に向けた表面に von Willebrand 因子 (VWF) が発現します。血小板の GPIIb/IIIa は血小板細胞の活性化の有無にかかわらず VWF に対する接着性があるので、右下のように VWF が血管壁に発現すると血小板細胞は血管壁に接着します。動脈では常に大量の血小板細胞が血管壁近傍を流れているので内皮細胞が VWF を発現すると即座に血小板の集積が始まります⁵⁾。冠動脈インターベンションにより血管内皮細胞が破綻した場合にも同様の血小板接着が起こります。

血管壁損傷部位への血小板の接着は受動的物理現象とい

2 理屈がわかる
抗血小板薬の使い方

3 理屈がわかる
抗凝固薬の使い方