

新規経口抗凝固剤の評価法とその臨床効果のスペクトラムに関する研究

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

システム血栓制御学 (メディポリス連携医学)

丸山征郎

はじめに

超高齢化社会の到来で心房細動からの脳塞栓は最も重要な疾患となって来ている。この脳梗塞は生命予後の重篤な疾患であり、幸いに救命しえても、種々のハンディキャップを後遺症として残すことから、何よりも「予防」が重要であることは論をまたない。

その予防薬に関しては、永らくワルファリンのみの時代が続いてきていたが、最近になり、経口の抗凝固剤(Novel Oral Anticoagulants, NOACs)が次々と開発されてきて、新たな時代を迎えつつある。

次なる課題は、どのようにして NOACs を使いこなし、脳出血などの副作用を軽減し、脳梗塞の予防効果を上げるのか、という点である。

本研究は NOACs の副作用を回避して、その実力をフルに発揮させ、より洗練された臨床応用法を確立すること、そしてその展望を描くことである。

これまでの成果とそれに立脚した目的達成の方法

1. **T-TAS (Total Thrombus-formation analysis system)** : 血栓形成能解析システム

血栓の予知が難しいのは、これまでの凝血学的検査法が主として出血傾向診断のための検査法であったことが主因である。そこで申請者らは人工キャピラリー内にコラーゲンと組織因子を塗布して動脈硬化部位類似部を作製し、これに全血を各種フロー下に流し、血栓形成能と形成のプロセスを評価するメソッドを開発した。

本装置で、①NOACs の効果、適正量と過剰など、②抗血小板剤併用の功罪、③t-PA 抵抗性と therapeutic time widows の延長の方策、などの研究を展開し、成果を挙げてきた。

2. **Microemboli の表面の thrombotic activity の評価**

in vitro で作製した血栓表面を解析すると、なおトロンビン、F.Xa の活性が残存していること、そしてこれらは 血栓 の“成長と増大”のベクトルを発現していることが判明した。これらの活性は NOACs, すなわち抗トロンビン剤、抗 Xa 剤で効率よくブロックされ、NOACs の臨床効果を反映するものと考えられた。

今後の研究展開

1. **NOAC 服用患者の解析 : NOACs のあと一つのメリット**

T-TAS により NOACs 服用者の血栓形成能は抑制されており、形成されてもサイズが小さいことが判明した。脳にはリンパ装置がないが、代わりに Virchow-Robin と髄液流が特殊なリンパ装置の代行をしていることが最近発見され、“Glymphatic system” と命

名された。脳においては数ミクロンサイズの栓子は、内皮細胞が栓子を認識し、血管外に放出して、Glymphatic sysem 依存性に wash out していることが判明してきた。これらのことから、NOACs 服用患者では心房内血栓形成が抑制されるのみならず、生成される栓子も小サイズであるので、Glymphatic 依存性に wash-out される分画も多いと想像されるので、この点を明らかにしてゆく。

2. Microthrombi 表面の凝固活性の Neuro-Vascular Unit 障害性の解析

微小栓子の表面にはトロンビン活性、FXa 活性が残存すること、これが NOACs でブロックされることは上述の通りである。そこで微小栓子表面のトロンビン活性、FXa 活性の血管内皮-周細胞-astrocyte-, neuron などから構成される Neuro-Vascular Unit に及ぼす影響を調べ、NOACs の更なる慢性的効果に関して検討する。