



平成30年1月9日
新潟大学

副作用の少ない新規脳梗塞予防薬の 作用メカニズムが明らかに

JSPS（日本学術振興会）基盤研究の一環として、本学大学院医歯学総合研究科の和泉大輔 助教、南野徹 教授らは、作用時間が短いはずの新規経口抗凝固薬^{注1}が、作用時間の長い既存の脳梗塞予防薬ワルファリン^{注2}と同等かそれ以上に脳梗塞の予防効果が高いことを裏付ける作用メカニズムについて明らかにしました。さらに、既存の脳梗塞予防薬ワルファリンでは、血管が損傷された時の正常な止血反応が障害されているのに対して、新規経口抗凝固薬では、血管損傷時の止血反応が正常に保たれていることを世界で初めて明らかにしました。本研究は、これまで不明であった新規脳梗塞予防薬の作用メカニズムを明らかにしただけではなく、今後のより優れた脳梗塞予防治療の開発に繋がる重要な研究と考えられます。

【本研究成果のポイント】

血液を固まりにくくする新しい脳梗塞予防薬（新規経口抗凝固薬^{注1}）は既存の脳梗塞予防薬ワルファリン^{注2}に比べて、その予防効果が高い上に、出血などの副作用が少ないことが知られていますが、その作用メカニズムについては明らかではありませんでした。本研究ではその謎を世界で初めて明らかにしました。

I. 研究の背景

心房細動と呼ばれる不整脈が原因で起こる脳梗塞は脳梗塞全体の約30%を占め、他の脳梗塞に比べ重症化し、寝たきりなどの原因となっています。近年、その予防のために血液を固まりにくくする複数の新たな薬剤（新規経口抗凝固薬）が開発されました。これまでの臨床試験において新規経口抗凝固薬は、既存の脳梗塞予防薬であるワルファリンと比べて、同等かそれ以上の脳梗塞予防効果を持ち、重篤な出血性副作用を減少させることが示されています。新規経口抗凝固薬はいずれもワルファリンに比べて、効果が消退するまでの時間が短い（12時間程度）ことを特徴としています。新規経口抗凝固薬は通常1日に一回、あるいは二回内服されます。そのため、薬効が大幅に減弱する時間帯が存在することとなりますが、その時に脳梗塞が起きやすくなるかどうかは不明でした。また、新規経口抗凝固薬が、既存治療に比べ脳出血などの重篤な副作用を減少させるメカニズムも不明でした。



II. 研究の概要

新潟大学の和泉大輔 助教，南野徹 教授らは，種々の脳梗塞予防薬治療における血管損傷時の生体反応と新規経口抗凝固薬の血中濃度低下時の脳梗塞予防効果の有無を明らかにするため臨床研究を遂行しました。臨床試験は，新潟大学医歯学総合病院においてカテーテルアブレーション治療^{注3}が行われた症例のうち，新規経口抗凝固薬のダビガトラン^{注1}，リバーロキサバン^{注1}，アピキサバン^{注1}内服患者，ワルファリン内服患者，脳梗塞予防薬を内服していない患者（対照群）の間で行われました。

III. 研究の成果

本研究の重要な発見は，「ワルファリンに比べて新規経口抗凝固薬服用例では，血管損傷時に正常な止血反応が保たれていること（図1，2）」，「新規経口抗凝固薬を定期的に内服した場合，その血中濃度に関わらず血液が固まる反応（凝固反応）が同等に抑制され，その作用はワルファリンに比べて中等度の抑制であること（図3）」を突き止めたことです。この結果は，これまで不明であった新規経口抗凝固薬の出血性副作用を減らすメカニズムと考えられる新たな発見です。さらに，血管損傷時の止血反応の程度は，新規経口抗凝固薬のひとつである直接型トロンビン阻害薬（ダビガトラン）服用例で，他の新規経口抗凝固薬（直接型Xa因子阻害薬治療）やワルファリンより大きいことが明らかにされました（図1）。これは，新規経口抗凝固薬の種類により血管損傷後の出血の程度に違いがあることを示唆する新たな発見です。

ワルファリンは，凝固反応を妨げる作用の他に，生理的凝固阻止因子^{注4}と呼ばれる過剰な血液凝固を予防する酵素であるプロテインC^{注5}，プロテインS^{注6}を抑制することで，逆に脳梗塞の発症を増やす可能性があることが知られていました。本研究では，新規経口抗凝固薬は生理的凝固阻止因子を維持または増加させることで，脳梗塞の予防に関与している可能性があることも明らかとなりました（図4）。ダビガトランには，プロテインCとプロテインSを増加させる作用があることが突き止められました。また，アピキサバンには，生理的凝固阻止因子のアンチトロンビン^{注7}を増加させる作用がある可能性が見出されました（図5）。加えて，新規経口抗凝固薬治療では，血管損傷時の凝固反応が起こった際に，これらの生理的凝固阻止因子が作用し，過剰な凝固が抑制されている可能性が見出されました（図4）。

IV. 今後の展開

本研究は，より安全な脳梗塞予防治療を状況に応じて選択する際に，適切な方策を与える重要な研究と考えられます。さらに，本研究で明らかにされた新規経口抗凝固薬の血液凝固を抑える作用が比較的弱いという結果は，新規経口抗凝固薬に血液凝固を抑制する以外の血栓症予防効果がある可能性を示すものです。これは，新たな研究目標であり，この点について明らかになると血栓症予防のみでなく動脈硬化などの他の病気についての新たな治療法の開発に役立つものと考えられます。

<参考図>

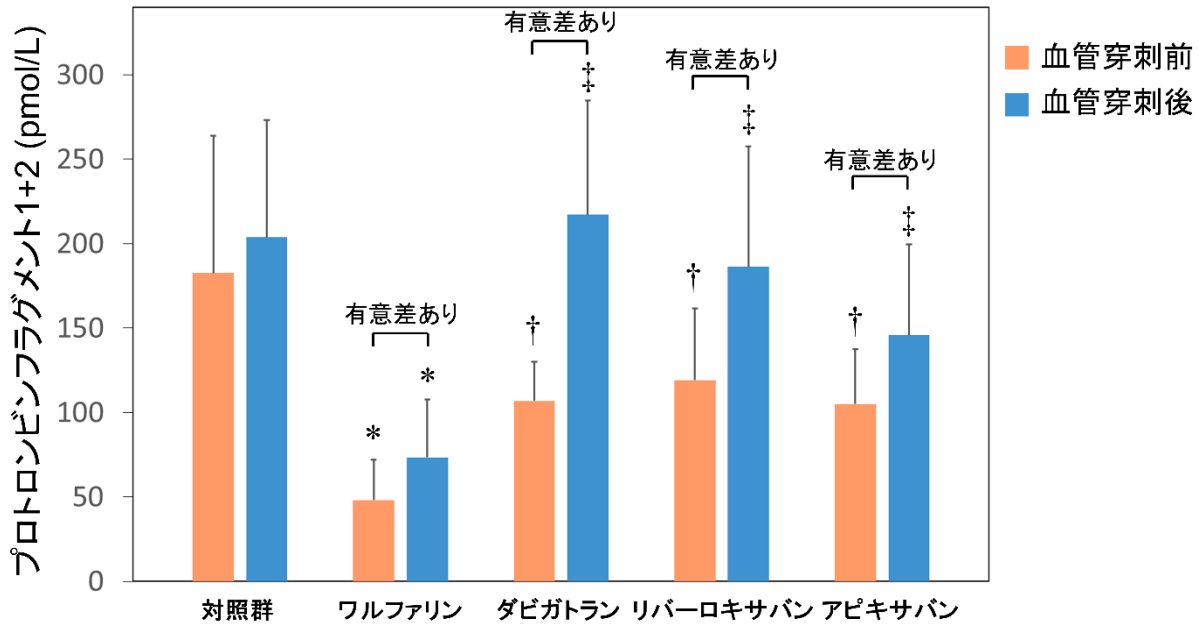
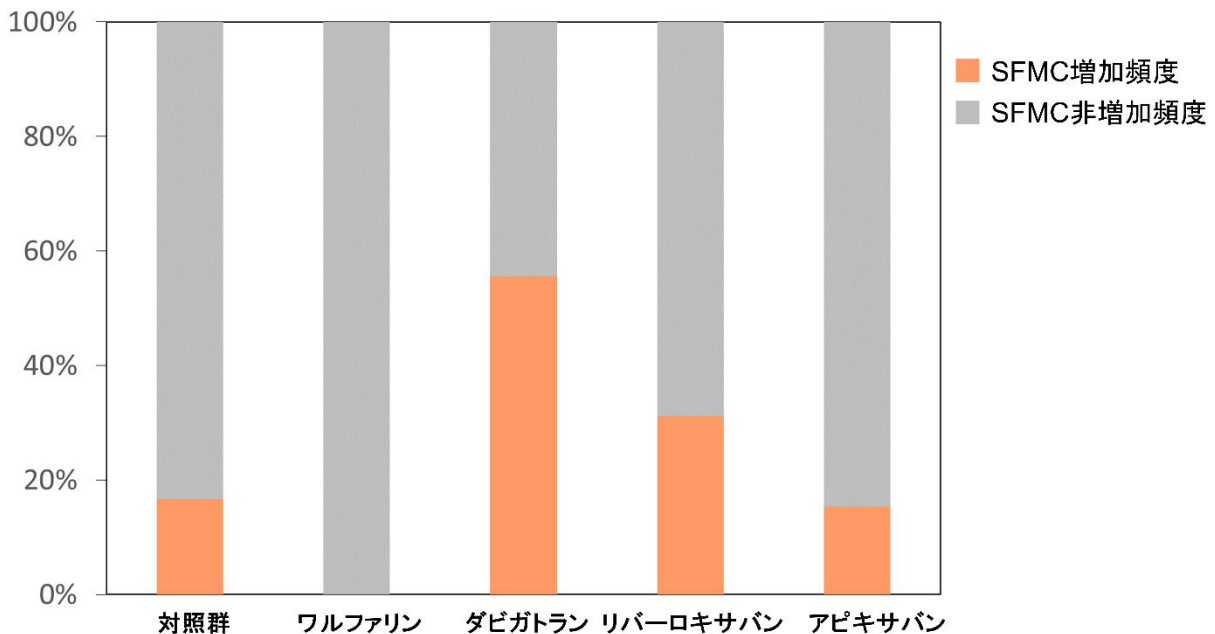


図1. 血管穿刺前後のプロトロンビンフラグメント1+2^{注8}の解析

プロトロンビンフラグメント1+2は血液を固めるトロンビン^{注9}が産生されたこと（止血反応）を示す鋭敏な指標である（図6. 凝固反応の模式図参照）。

血管穿刺後（血管損傷時）のトロンビン産生量（止血反応）はワルファリン服用例に比べて新規経口抗凝固薬、特にダビガトランの服用例で大きかった。



SFMC: 可溶性フィブリンモノマー複合体

図2. 血管穿刺後の可溶性フィブリンモノマー複合体^{注10}の解析

血管穿刺後の可溶性フィブリンモノマー複合体の増加（凝固反応）頻度は、新規経口抗凝固薬、特にダビガトラン服用例で高頻度であった。

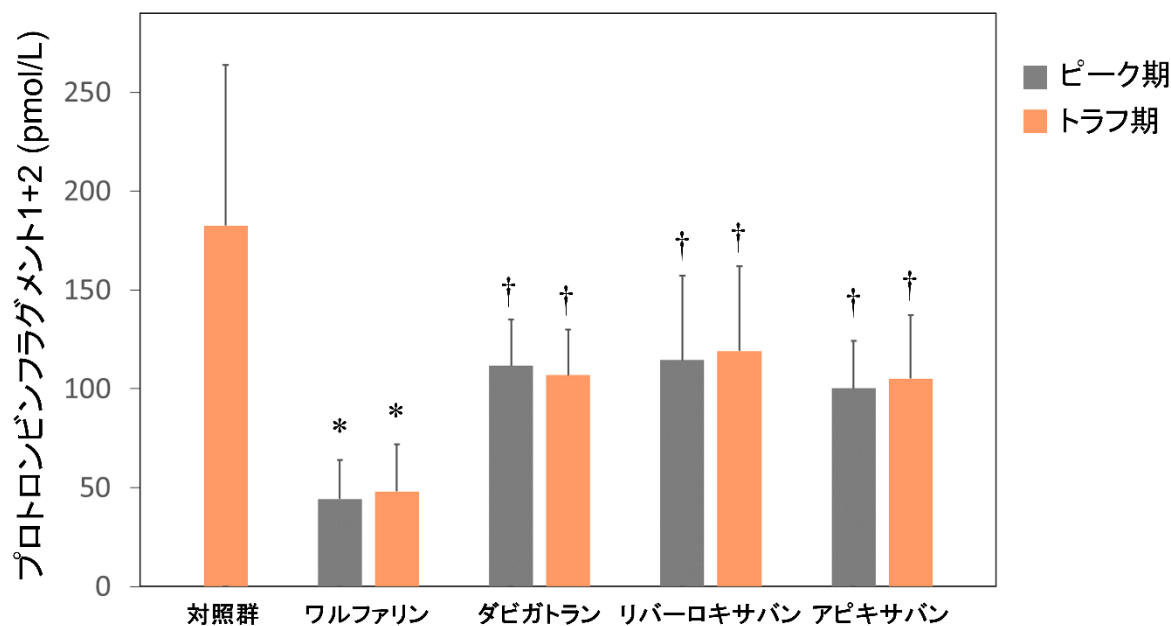


図3. 新規経口抗凝固薬のピーク期・トラフ期におけるプロトロンビンフラグメント1+2の解析

効果の減弱の早い新規経口抗凝固薬（ダビガトラン，リバーロキサバン，アピキサバン）治療において，血中濃度低下時（トラフ期）にも血中濃度上昇時（ピーク期）と同等にトロンビン産生が対照群より抑制されていた（†）が，その抑制程度はワルファリン服用例に比べ中等度であった（*）。

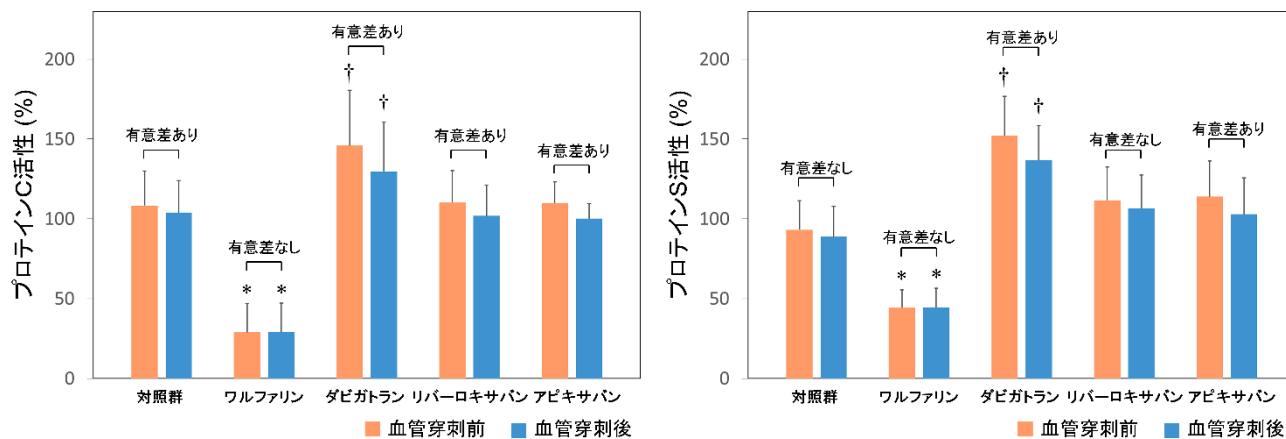


図4. 血管穿刺前後のプロテインCとプロテインSの解析

ワルファリンは生理的凝固阻止因子のプロテインCおよびプロテインS（*）を抑制したが，新規経口抗凝固薬はそれらを維持し，特にダビガトランはそれらを増加させた（†）。血管損傷後，ワルファリン群以外ではプロテインCおよびプロテインSの減少を認めず。

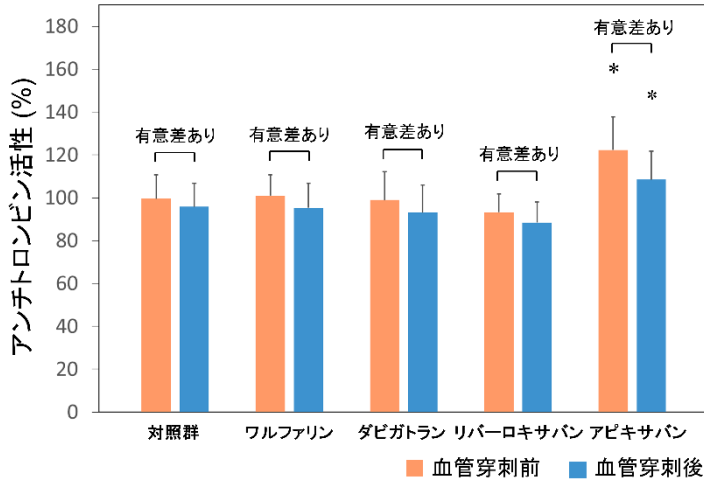
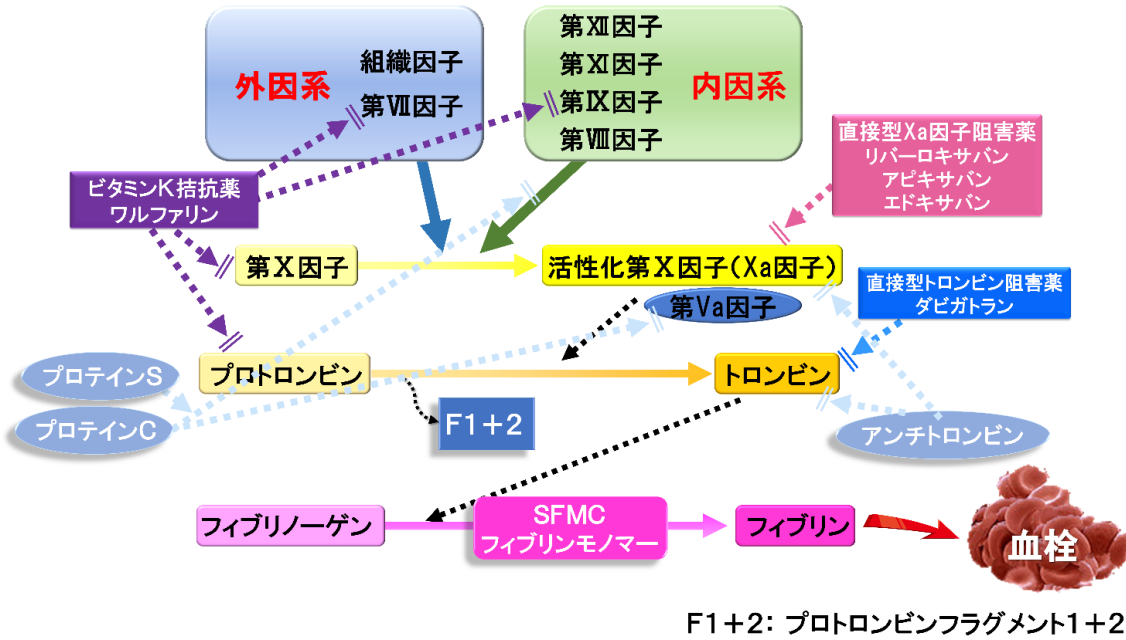


図5. 血管穿刺前後のアンチトロンビンの解析

アピキサパンは、生理的凝固阻止因子のアンチトロンビンを増加させた (*). 血管損傷後、すべての群でアンチトロンビンの減少を認めた。

図6. 凝固反応の模式図



血管損傷のなどの際に血液が固まり止血される反応（凝固）は外因系凝固反応と、内因系凝固反応に大別される。両経路とも、第X因子が活性化される反応を経て凝固が起こる。活性化第X因子はプロトロンビンをトロンビンに変化させる。トロンビン濃度が上昇した状態は凝固準備状態と考えられる。トロンビンはフィブリノーゲンをフィブリンモノマー、フィブリンモノマー複合体などを経てフィブリンに変化させることで血液凝固を引き起こす。これらの反応が一旦惹起されると反応は加速的に促進される。生理的凝固阻止因子の一つであるプロテインCはプロテインSの存在下で活性化第VIII因子と活性化第V因子の作用を抑えることで、過剰な凝固反応を抑制している。また、生理的凝固阻止因子の一つであるアンチトロンビンはトロンビンのほか、活性化第X因子などのいくつかの凝固因子を不活化し、凝固反応を制御している。



<用語解説>

注1) 新規経口抗凝固薬

近年、血液が固まることに関わる凝固因子のトロンビンを抑制するダビガトラン、凝固因子の第Xa因子を抑制するリバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンが開発された。(図6. 凝固反応の模式図参照) これらの薬剤は、心房細動という不整脈疾患が原因となり心臓の中に血栓が形成され脳梗塞をきたす病態(心原性脳塞栓症)の予防や、静脈血栓症の予防に用いられる。いずれの薬剤も内服後の薬剤血中濃度の上昇と減少が速いにもかかわらず、既存治療のワルファリンに比べ、同等かそれ以上の脳梗塞予防効果を示し、さらに脳出血などの重篤な出血性副作用は減少することが示されているが、その有効性や副作用減少の理由は明らかでなかった。

注2) ワルファリン

ワルファリンはビタミンKに依存して生成される凝固因子のプロトロンビン、第VII因子、第IX因子、第X因子を抑制することで血液凝固を抑制する。また同様にビタミンKに依存して生成されるプロテインCおよびプロテインSも抑制する(凝固反応の模式図参照)。

注3) カテーテルアブレーション治療

足の付け根の動脈・静脈や首の静脈を針で穿刺しカテーテルと呼ばれる細い管を心臓に進め、不整脈の原因領域を高周波通電などで焼灼し不整脈を治す治療法。

注4) 生理的凝固阻止因子

過剰な凝固反応を抑制し病的な血栓を抑制する酵素群(凝固反応の模式図参照)。

注5) プロテインC、注6) プロテインS

プロテインCは、トロンビンにより活性化されプロテインSと複合体を形成し、活性型第V因子、活性型第X因子を分解・失活させることで凝固反応を抑制する。生理的凝固阻止因子の一つ(凝固反応の模式図参照)。

注7) アンチトロンビン

アンチトロンビンは、トロンビン、活性化第X因子と結合して、凝固反応を抑制する。生理的凝固阻止因子の一つ(凝固反応の模式図参照)。

注8) プロトロンビンフラグメント1+2

プロトロンビンからトロンビンに変化する際に遊離する物質で、血液中でトロンビンが産生されたことを示す鋭敏な指標(凝固反応の模式図参照)。

注9) トロンビン

血液の凝固の中核を担う酵素のひとつでフィブリノーゲンをフィブリンに変化させ血液を凝固させる(凝固反応の模式図参照)。

注10) 可溶性フィブリンモノマー複合体

トロンビンの作用でフィブリンがフィブリノーゲンに変化する際に形成される物質で、凝固亢進状態の際に高値を示す(凝固反応の模式図参照)。



V. 研究成果の公表

これらの研究成果は、平成30年1月2日4時（日本時間）の Journal of the American College of Cardiology 誌（IMPACT FACTOR 19.896）に掲載されました。

論文タイトル：Effects of direct oral anticoagulants at the peak phase, the trough phase, and after vascular injury

著者：大槻 総，和泉 大輔，須田 将吉，佐藤 光希，長谷川 祐紀，八木原 伸江，飯嶋 賢一，池主 雅臣，布施 一郎，南野 徹

doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.076

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科学
南野 徹 教授

E-mail: tminamino@med.niigata-u.ac.jp

和泉 大輔 助教

E-mail: dizumi@med.niigata-u.ac.jp