

3月26日(水) C会場 パシフィコ横浜会議センター 3F 303
一般シンポジウムS02 10:00~12:00

血栓症治療薬の現状と新薬の開発状況

Current State and Development of New Therapeutic Agents for Thrombosis

森田 隆司¹, 鈴木 宏治²(¹明治薬科大学・生体分子, ²三重大学・医・分子病態)

人類は長い進化の過程で、饑餓に耐えられ、激しい肉体労働に伴う創傷時の出血に速やかに対処できる優れた止血機構を身につけてきた。しかし、20世紀中頃から、先進諸国の生活は便利で豊かなものへと変貌し、労働量の減少、美味しく高カロリーな食事、過酷なストレスの日常化などを背景として、人類の優れた止血機構はかえって仇となり、血管障害性の生活習慣病を招来した。加えて、我が国は超高齢化社会を迎え、心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症などの血栓症、各種の血栓性臓器障害などが著しく増加している。こうした背景の下、血栓性疾患の病因・病態の解明、それに基づく新たな診断薬や治療薬の開発研究の必要性和重要性はますます増大していると言っても過言ではない。

本シンポジウムは、この重要な血栓症治療薬の現状と新薬の開発状況について、広く薬学関連分野の方々にもご理解していただき、血栓症の克服に取り組む研究者の層を広げるために企画した。血栓症治療薬は、その作用機構や研究領域の違いから抗血小板薬、抗凝固薬、血栓溶解薬に大別される。本シンポジウムでは、先ず血栓症治療薬の現状をご紹介していただいた後、各領域における血栓止血研究の進展とそれに基づく血栓症治療薬の現状と開発の進展状況をレビューしていただく。そして、現状と今後の課題について、皆様と一緒に討議したい。

シンポジウム

S02-1

血栓症治療薬の現状

Current Status of Antithrombotic Therapy in Japan

○藤井 聡¹(¹名市大院薬・病態解析学)

血栓症治療薬の新たな発展を求めて、最近のデータや見解をもとに以下のような話題を提供したい。血栓症の診断法が近年目覚しく発展したことにより、血栓性疾患とその合併症を早期に診断することが可能になってきた。また、新しいガイドラインによる啓蒙などにより医療従事者の血栓症に対する関心が高まり、さらに新しい治療戦略の展開により血栓症治療薬を用いた治療の機会が増加している。そこで、本邦における血栓症治療薬の2008年における状況を、経口抗凝固薬、未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、非ヘパリン系抗凝固薬、抗トロンビン薬、血液凝固第X因子阻害薬、経口および注射用の抗血小板薬、血栓溶解薬などについて紹介したい。また、不安定狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺梗塞など多種多様な血栓性疾患の国内および国外の診断と治療のガイドラインをオーバービューしたい。血栓症の治療に用いられる薬物の選択と問題点、ならびに抗血栓療法の最近のコントラバーシーをまとめたい。具体的には血栓症治療薬の適応疾患に対する有効性、血栓症治療薬に対する抵抗性とその現在の解決策、血栓症治療薬の副作用、出血リスクの人種差とモニタリングの必要性などについて論じる。さらに高齢化社会を踏まえて、特に高齢者にみられる心房細動における血栓症予防のための抗血栓療法の治療のポイントと未解決な問題点などに焦点をあてる。薬学会員諸氏の積極的な参加を期待しています。

S02-2

抗血小板療法の意義と将来展望

The Significance and Prospect of Anti-platelet Therapy

○矢富 裕¹(¹ 東京大学大学院 医学系研究科 臨床病態検査医学)

アテローム血栓症は全身性の血管病変であり、虚血性心疾患、虚血性脳血管障害、末梢動脈疾患などの虚血性イベントに共通する病態である。我が国でも欧米先進国でも、アテローム血栓症の総和は死因の第1位であり、これの予防法・治療法の開発は現代医学の重要な課題の一つである。血小板は、アテローム硬化性病変の進展において重要な役割を果たすと考えられており、その活性化を制御するための抗血小板療法の意義は完全に確立している。トロンボキサン A₂ は、血小板活性化をオートクライン的に増幅する生理活性脂質であるが、アスピリンは、この産生に関与するシクロオキシゲナーゼを不可逆的に抑制することにより、抗血小板作用を示す。アスピリンは長年の使用実績があり、最もエビデンスが豊富な抗血小板薬である。しかし、「アスピリンレジスタンス」という言葉が示すように、アスピリンだけでは治療効果が得られない場合もあり、作用機序が異なる強力な抗血小板薬が開発、臨床導入されている。血小板活性化を増幅するADPの受容体であるP2Y₁₂を阻害するチエノピリジン系薬剤がその代表である。その他にも作用機序の異なるいくつかの抗血小板薬が、その特徴に応じた形で臨床応用されている。さらには、より安全性が高く、効果の優れた薬剤の開発が現在も進められており、その現状を紹介したい。また、効果的な抗血小板療法を施行するための血小板機能検査によるモニタリングの意義についても言及したい。

S02-3

抗凝固薬の開発状況

New Anticoagulants

○鈴木 宏治¹(¹ 三重大学大学院医学系研究科 分子病態学)

血液凝固反応は、傷害部位の組織因子(TF)への凝固系第VIIa因子の結合によって開始され、続いて、活性化血小板膜リン脂質上でのビタミンK依存性凝固因子(第IX因子、第X因子、プロトロンビン)の活性化によって増幅され、最後に、大量に生成されたトロンビンによるフィブリン血栓の形成によって止血し、傷害組織が修復される。抗凝固薬は過剰なフィブリン血栓の形成阻止を目的として、深部静脈血栓症(DVT)、肺塞栓症(PTE)、心原性脳梗塞などの静脈血栓症の治療や予防、心筋梗塞の二次予防などに用いられる。従来、広範に用いられてきた抗凝固薬にはヘパリンとワルファリンがあるが、ヘパリンはトロンビンや第Xa因子を阻害するアンチトロンビン(AT)の機能増強物質であり、ワルファリンは凝固増幅機序に関わるビタミンK依存性凝固因子の肝での産生を低下させる物質である。近年、血液凝固とその制御の分子機序が解明され、ヘパリンやワルファリンを超える多様な抗凝固薬が開発されつつある。抗凝固薬は、その作用機序から、(1)凝固開始機序の阻害薬、(2)凝固増幅機序の阻害薬、(3)トロンビン阻害薬に大別される。一般に、新薬には、有効性(確実な抗凝固作用)、安全性(低出血性)、利便性(薬物相互作用や食事の影響が無いなど)、新規性(特許)に優れていることが求められる。本シンポジウムでは、こうした視点も加味して、抗凝固薬の開発状況を紹介したい。

血栓溶解薬の開発状況**Fibrinolytic system as a therapeutic target for thrombotic disease**○浦野 哲盟¹(¹浜松医大医)

線維素溶解(線溶)系は創傷治癒後に残存する不要な血栓の除去機構という古い概念から、血管内、特に血管内皮細胞上で継続的に血栓形成を予防する積極的な抗血栓機構であるという新しい概念で理解されつつ有る。血液中のベースの線溶活性は、主に tissue plasminogen activator (tPA) と PA inhibitor 1 (PAI-1) の量的バランスで決まるが、凝固カスケードと同様に他にも様々な制御機構がありプラスミン活性の発現並びにフィブリン溶解を調節している。個々の反応を標的にして「ベースの線溶活性の維持」「効率的な線溶療法」のための種々の薬剤が開発されている。前者の標的は、メタボリック症候群等で増加する PAI-1 であり、その蛋白量あるいは活性を低下させベースの線溶活性を上げる試みがなされている。後者に関してはこれまで多くの PA が開発されてきた。出血性の副作用を伴わず高い血栓溶解活性を有するという相反する性質を併せ持つ薬剤が追求され、フィブリン親和性が高く血中半減期の長い薬剤が開発されてきた。近年は血栓の溶解抵抗機構に関わる thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) や α 2-antiplasmin を標的にし、溶解効率を高める試みもなされている。また脳梗塞の治療では tPA の神経毒性が話題になっており、これを回避する方策も練られている。本シンポジウムではこれらの線溶活性調節の分子機構を紹介する。