

質疑応答

(質問)抗血小板薬の副作用について
ご教示下さい

(大阪府：S. I.)

(回答)加藤隆児*

質問①：脳梗塞時に使用されるお薬で、脳梗塞を起こすものがあるのですか？

本学会誌においても、第31巻第3号で講座として「重大な副作用とその初期症状の見方・考え方」が取り上げられ、その中で紹介している通り、脳梗塞時に使用されるお薬で血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)を起こすものがあり、結果として、脳梗塞時に使用される薬物により、脳梗塞が惹き起こされる場合がある。代表的薬物としては ticlopidine が有名である。Ticlopidine は発売当初、脳梗塞の効能のみであった。この時点では、TTP で脳梗塞が悪化しても ticlopidine が効かなかったものと思われていた。その後、心臓に対する効能が認められたときに、脳梗塞が発生し TTP が発覚した。TTP とは、全身の細小血管の内皮に何らかの障害が生じた場合、血管の粗面化が起こり、ここに血小板が凝集することにより、血小板が消費されてしまい出血傾向となる。細小血管に生じたフィブリンに赤血球が衝突し機械的な破壊が起こり、溶血性貧血が起こる。原因は不明であるが、TTP は血管壁の障害により血小板が消費される。これらのことから、TTP は播種性血管内凝固症候群(DIC)の亜型(血小板消費型)であるともいわれる。DIC は全身性に発現するが、TTP は全身性ではあるものの、表現型として脳に支障が生じることが多い(脳梗塞)。TTP の初期症状は精神神経症状(ボーッとす、痙攣を起こす、意識がなくなるなど)や発熱などである。特に、精神神経症状は脳血管閉塞に基づくものであり、これが致命傷に

なるとも考えられる。脳や心臓以外の諸臓器で細小血管閉塞が発現しても致死的な状態にはなりにくい。脳や心血管においては致死的な状況となる場合があり、極めて急速に進行することがある。この場合、2週間に1度程度の血液検査では意味をなさないことがある。TTP は特発性血小板減少性紫斑病(ITP)と血小板が減少するという点以外、臨床的意味合いが大きく異なる疾患である。

抗血小板療法薬物としては多くの選択肢がある。本群の薬物は、少なからず血小板凝集能を抑制する作用を有しているため、併用した場合には相加あるいは相乗効果の結果として皮下出血や粘膜出血(鼻出血、血尿等)に注意が必要である。さらに患者は高齢者が多く、効果が出過ぎると脳出血や消化管出血にもなりかねない。したがって、定期的な血液検査と出血に対する問診(青あざ(内出血)が出来やすくなった、歯磨きで歯茎から出血する、など)が必要である。Ticlopidine は TTP、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が主に投与開始後2ヵ月以内に発現し、死亡に至る例も報告されているため、投与開始後2ヵ月間は、原則として1回2週間分を処方することとなっている(緊急安全性情報(平成11年6月30日))。TTP(倦怠感、食欲不振、紫斑等の出血症状、意識障害等の精神・神経症状)、無顆粒球症(発熱、咽頭痛、倦怠感等)、重篤な肝障害(嘔気・嘔吐、食欲不振、倦怠感、そう痒感、眼球黄染、皮膚の黄染、褐色尿等)などの初期症状に気付いた場合、直ちに主治医に相談するように指導する(緊急度2)。

ところで、ticlopidine の緊急安全性情報などの報告において、TTP の症状に、血栓というもの明確に記載されていないが、脳血管の最小血管障害

*大阪薬科大学臨床薬理学研究室

であるため CT などによる確認が困難であることに起因している。例えば、脳血管障害のために ticlopidine が投与されている場合に、TTP が発症したとしても、血小板減少が確認されなければ脳血管障害と誤認されてしまう危険性がある。

Ticlopidine による TTP の原因については因果関係が不明であるが、状況証拠から類推するとアレルギー反応と考える方が考えやすい。したがって、投与開始後 2 ヶ月間の注意が必要との見解が寄せられたと考えられる。その後の安全性の保証は確立されておらず、引き続き注意が必要であることは言うまでもない。特に、感冒や何らかの体調の変化が生じた場合、アレルギー反応が急激に動くことを念頭に入れておく必要がある。

質問②：低用量 aspirin 以外の NSAIDs に抗血小板作用はありますか？

Aspirin には 100～500mg/day で抗血小板作用を示すと考えられている。それ以上の投与量(1,000 mg/day)では、aspirin ジレンマ(投与量により抗血小板作用が減弱されたり増強されたりする現象)を生じるといわれている。救命救急の現場では、バイアスピリン®(100 mg/錠)2 錠を、救急車の中で嚙んで飲みこませることがある。Aspirin は投与されると血小板に特異的に取り込まれ、血小板における分布の飽和が生じた時点から、抗炎症・解熱・鎮痛作用を示すことになる。他の NSAIDs では、75～100mg/day 投与して抗炎症・解熱・鎮痛作用が出現している。Aspirin 以外の NSAIDs の量は極めて少量であるため、aspirin のように血小板に取り込まれれば、血小板での飽和が起こらず、抗炎症・解熱・鎮痛作用は出現しないことになる。したがって、aspirin 以外の NSAIDs には、抗血小板作用はない。

質問③：Ticlopidine と clopidogrel の違いは何ですか？

Clopidogrel は、ticlopidine と同じチエノピリジン骨格を有する抗血小板薬である。肝臓で代謝を受けて生成される活性代謝物が、血小板上のアデノシン二リン酸(ADP)受容体に不可逆的に結合する

ことにより、持続的な血小板凝集抑制作用を発揮すると言われている。Ticlopidine と clopidogrel の違いの一つに安全性が挙げられており、clopidogrel は ticlopidine よりも TTP などの副作用を起こしにくいといわれている。その理由の一つとして代謝経路の違いが考えられている。Ticlopidine は CYP2C19 による代謝が多いが、代謝物が CYP2C19 を阻害することと、CYP2C19 の酵素活性が弱い個体が日本人に多いことが副作用発現に影響すると考えられる。一方 clopidogrel の代謝経路には、エステラーゼによる代謝と CYP3A4 による代謝経路があるとされ、活性代謝物には代謝酵素の阻害作用はないと言われている。つまり、clopidogrel の代謝には、最も酵素量が多く、遺伝子多型が報告されていない CYP3A4 が主に関与しているため、血液中濃度の上昇が少ないことから、ticlopidine よりも安全性が高いと考えられる。

質問④：ステントを留置した際の抗血小板薬の選択方法は？

経皮的冠状動脈形成術(PTCA)においては、バルーンで血管を拡張させる方法と、ステントを挿入する方法がある。ステントには金属ステント(BMS)と薬剤溶出型ステント(DES；日本では cypher® ステント)が用いられており、PTCA を行った際ステント挿入部位での血栓予防として抗血小板療法が行われる。抗血小板薬としては低用量 aspirin, ticlopidine, clopidogrel が使用され、その期間は、従来型の BMS の場合は 2～4 ヶ月、DES を使用した場合は 12 ヶ月から半永久的と言われている。Ticlopidine は、TTP、無顆粒球症(好中球減少症)、および重篤な肝障害という重大な副作用が発現するため、その初期症状にも十分注意しなければならない。

なお、抗血小板薬としては BMS の場合には、低用量 aspirin に ticlopidine あるいは clopidogrel を 2 週間併用して服用し、それ以降は低用量 aspirin 単剤で経過をみる。一方、DES の場合には低用量 aspirin に ticlopidine あるいは clopidogrel を永続的に併用して使用する。