

NOAC (DOAC) に学ぶ凝固学

橋口 照人

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 血管代謝病態解析学

心臓は胎児期から最期の一心拍まで全身に血液を送るために拍動します。そして血管は全身に血液を運ぶためにしなやかさを備え、輸送ポンプの役割を果たします。血管は壁圧、ずり応力といった物理的作用、さらには老化あるいは動脈硬化を代表とする機序により常に傷つき修復されているはずですが、したがって凝固系・線溶系は、そのマーカー（TAT・Dダイマーなど）が健康人の血液中においてゼロではないことから想像されるように、健康人においても低いレベルで常に活性化されアイドリングしていると思われ、メタボリック症候群あるいは心房細動のような生体環境においては、そのアイドリングが凝固優位に傾き血栓・塞栓症を発症し易くなると思われ

ます。近年、ワーファリンに替わって直接的トロンビン阻害薬ならびに直接的Xa阻害薬（DOAC）（新規経口抗凝固薬（NOAC））が登場して非弁膜性心房細動による塞栓予防のために多くの方々に内服されるようになりました。ワーファリンの薬効は、よく知られているようにPT-INRによってモニタリングが可能ですが、これらのDOAC/NOACは不思議なことにPTを用いてモニタリングすることができません。このことは現在、临床上において大きな課題の一つになっています。しかしながら、DOAC/NOACの内服を必要とする患者数は高齢化社会において益々増えてくると思われます。DOAC/NOACの凝固学の進歩は今の社会に求められている学問と言えるかも知れません。

さて、直接的トロンビン阻害薬のターゲットであるトロンビンは単純に止血系に果たす役割だけではなく実に多彩な生理活性を持っています。1991年にはトロンビンの受容体がクローニングされました（Vu TK, et al. *Cell*.

1991;64(6):1057）。トロンビンの前駆体はプロトロンビンですが、他のビタミンK凝固因子と異なり、トロンビンは分子構造上、血栓内に留まることなく全身に拡散できるように設計され、その生理活性を全身で発揮しているのです。また、トロンビンは血管内皮細胞上のトロンボモデュリンと結合すると一転してプロテインCを活性化して第Va因子、第VIIIa因子を不活化して凝固反応を制御します。このようなトロンビンの分子としての面白さにも触れてみたいと思います。更に、DOAC/NOACは薬としてだけでなく、トロンビンならびにXaを阻害する実験試薬としても活躍しています。今回は、DOAC/NOACを安全に服用できる薬として受け入れられる社会を目指して凝固検査学の立場から皆様と一緒に考えたいと思います。

【連絡先】

TEL : (099) 275-5435

e-mail : terutoha@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp