

# 敗血症性DICに対するrecombinant Thrombomodulinの効果 — Danaparoid Sodiumとの比較検討 —

1) 関西医科大学 救急医学教室 2) 近畿大学医学部附属病院 救命救急センター  
岩村 拓<sup>1)</sup> 櫻本 和人<sup>1)</sup> 北澤 康秀<sup>2)</sup>

著者らはDIC治療薬としてDanaparoid sodium(以下DS)を第一選択として使用してきた。human recombinant Thrombomodulin(以下r-TM)の採用後からは、肺酸素化能障害のある症例に対してr-TMを選択し、それ以外の症例に対しては従来通りとする使い分けを導入した。肺障害を合併した敗血症性DICに対するDSとr-TMの効果の違いについてretrospectiveに比較検討したので若干の考察を加え報告する。

[対象] 2006年1月から2012年6月までの期間に著者施設ICUに入室し敗血症性DICを発症した症例のうち、DIC診断時に肺障害を合併していた104例を対象とした。

[方法] DIC治療開始前後(day 1とday 5)における血小板数、FDP-Dダイマー、AT-III、CRP、急性期DICスコア(以下DIC score)、SOFA scoreの変動を両治療群間で比較検討した。最終のoutcomeを28日生存とし、両治療群間で比較した。

[結果] DS群の28日生存率が48.3%であったのに対してr-TM群では69.6%であり( $\chi^2$  test ;  $p=0.029$ )、生存曲線比較でも両治療群間に有意差を認めた(Kaplan-Meier's test; $p=0.031$ )。血小板数、FDP-Dダイマー、AT-III、CRP、DIC scoreは、両群とも有意に改善したが、群間に有意差を認めなかった。SOFA scoreは、DS群で変化がなかったのに対して、r-TM群で有意な改善を認めた(Student's t-test; $p=0.009$ )。

[考案] 抗凝固作用については、いずれの薬剤もほぼ同等の抗凝固作用を有していると考えられた。にもかかわらず28日生存率に大きな差が出たこと、r-TM群でのみSOFA scoreの改善が認められたことから、r-TMに何らかの臓器不全を阻止する効果があると推測される。肺障害を伴う敗血症性DICに対するr-TMの生命予後改善効果の発現機序としては、high-mobility group-Box1 (HMGB1)の吸着作用や、血管内皮障害の改善や、線溶抑制の阻害などが想定される。

[まとめ] 臓器不全をともなう敗血症性DICは、r-TMのよい適応であると考えられる。

**Key Words** : 抗凝固療法, 肺障害, 多臓器不全, SOFA スコア

表1 septic DIC診断時の状態

	DS群	r-TM群	<i>p</i> 値
年齢	67.9 ± 2.0	70.2 ± 2.4	0.76
性 (男 : 女)	44:14	28:18	0.09
DIC score	4.72 ± 0.27	5.02 ± 0.22	0.40
APACHE-II	27.8 ± 0.92	27.2 ± 1.00	0.67
SOFA score	10.6 ± 0.44	11.2 ± 0.52	0.39

### 【はじめに】

播種性血管内凝固Disseminated intravascular coagulation (以下DIC)は先行疾患に続発して起こる病態であり、原疾患の治療が第一である。DICを惹起する疾患としては、敗血症、血液疾患、外傷、産科疾患等が挙げられる。DIC治療においては凝固活性化の抑制と炎症の制御が重要であるとされている。敗血症性DICに対する抗凝固療法としては、アンチトロンビン、ヘパリン類、ダナパロイドナトリウム (Danaparoid sodium; 以下DS)、更には種々の合成プロテアーゼインヒビターが使用されている。それらはいずれも抗凝固作用を薬効の主幹としている。2008年に発売されたリコンビナントトロンボモジュリン (recombinant Thrombomodulin; 以下r-TM)は抗凝固作用のみでなく、抗炎症作用も有する点が注目されている。著者施設においてはDICの治療として従来からDSを第一選択として使用してきた。2010年1月のr-TMの院内採用後より、一定のルールの下に使い分けるべく、肺障害の有無をその薬剤選択分岐点として設定した。つまり、P/F ratio < 200の症例に対してr-TMを選択し、P/F ratio ≥ 200の症例に対しては従来通りDSを選択する事とした。なお、アンチトロンビン製剤についてはDICの状況にかかわらずAT-III活性<60%をもって補充投与を行う事している。

肺障害を合併した敗血症性DICに対するDSとr-TMの効果の違いについて検討したので報告する。

### 【対象・方法】

#### 対象

著者施設ICUに入室した2006年1月から2012年6月までの期間に敗血症性DICを発症した症例のうち、DIC診断時に肺障害を合併していた104例を対象とした。

SIRS項目が2項目以上陽性であって、感染病巣の確認または血液培養陽性であることをもって敗血症と規定した。急性期DIC診断基準によってDICを診断した。上記の敗血症下に生じたDICを敗血症性DIC(以下septic DIC)と規定した。P/F ratio < 200をもって肺障害と規定した。

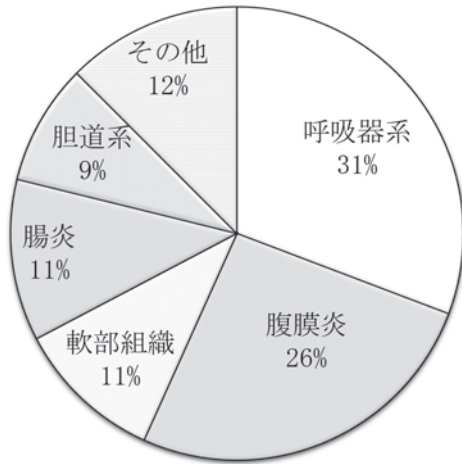
r-TM導入前の期間にDSを投与していたP/F ratio < 200のseptic DIC症例58例と、導入後にP/F ratio < 200の条件を満たしてr-TM投与を選択したseptic DIC症例46例を対象に、両薬剤の効果をhistorical control studyとして分析検討した。

DS投与では1,250単位を12時間ごとに使用し、r-TM投与では380 U/kg/day(腎不全症例に対しては130 U/kg/day)を24時間ごとに投与し、いずれの薬剤も急性期DICスコア(以下DIC score)が3点以下になるまで使用することとした。

#### 方法

DIC治療開始前後(day 1とday 5)における血小板数、FDP-Dダイマー(三菱化学メディエンス)、AT-III、CRP、DIC score、SOFA scoreの変動を両治療群間で比較検討した。最終のoutcomeを28日生存とし、

図1 感染病巣の分布



呼吸器系感染と腹膜炎で過半を占めていた。

表2 肺障害を合併したseptic DIC症例の28日後生命予後

	DS群	r-TM群	合計
生存	28	32	60
死亡	30	14	44
合計	58	46	104
生存率	48.3 %	69.6 %	57.7 %

$p = 0.029 ; \chi^2 \text{ test}$

両治療群間で比較した。

統計学的解析

患者背景についてはStudent's t-test,  $\chi^2$ 検定を適宜行った。臨床データの推移の群間比較には重複測定による分散分析(ANOVA)を用いた。Day1とDay5との群内比較にはStudent's t-testを用いた。最終outcomeの比較には、 $\chi^2$ 検定とKaplan-Meier法を用いた。

【結果】

患者背景

患者背景に関しては年齢、性別、APACHE-II, DIC score, SOFA scoreについて両群間に有意差を認めなかった(表1)。背景の感染病巣を分類すると図1の通りであった。なおこの分布については両治療群間に著しい相違を認めなかった(データ非提示)。

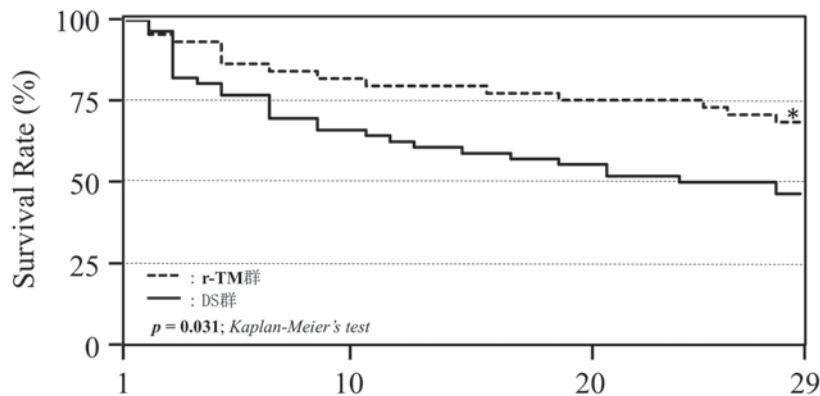
28日生存

DS群の生存率が48.3%であったのに対してr-TM群では69.6%であり、両治療群間に有意差を認めた(表2)。Kaplan-Meier法による生存曲線分析でも両治療群間に有意差を認めた(図2)。

臨床データの推移

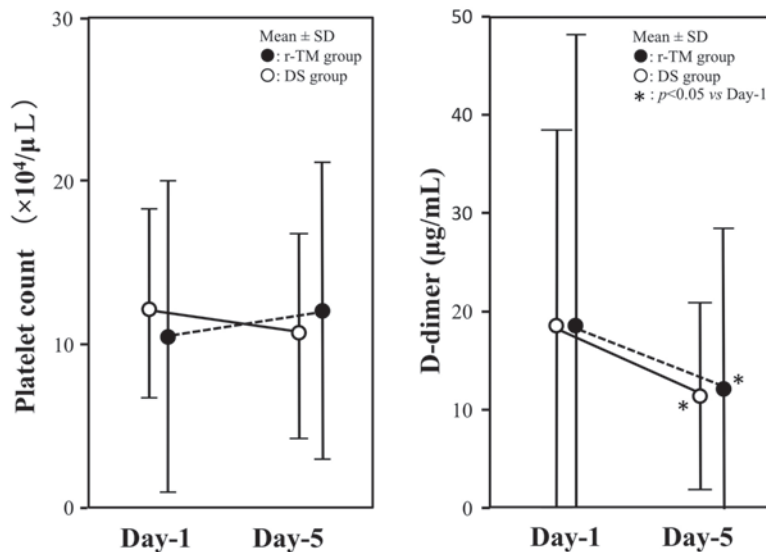
血小板数は両群とも有意な変動はなく、群間に有意差を認めなかった(図3)。FDP-Dダイマーは両群とも有意に改善したが、群間に有意差を認めなかった(図3)。AT-IIIは両群とも有意に改善したが、群間

図2 肺障害を合併したseptic DIC症例の生存曲線



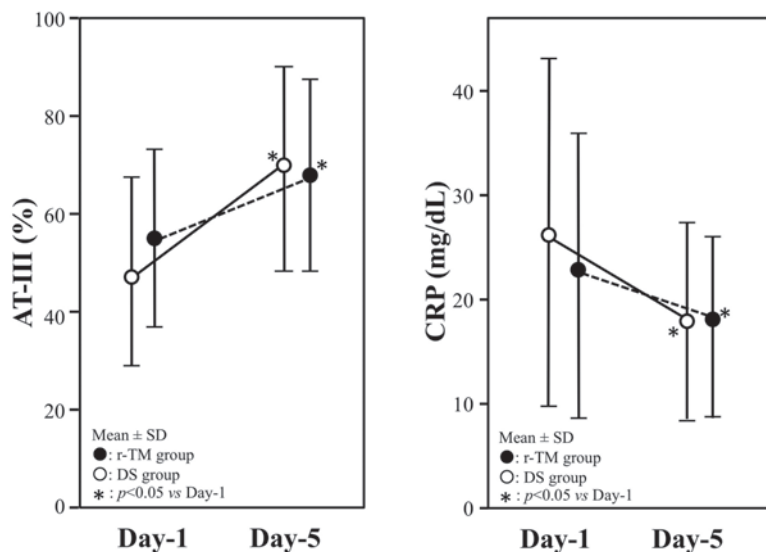
Kaplan-Meier's testにより両群間に有意差を認めた。

図3 血小板数とD-dimerの変動



DS治療群とr-TM治療群の間に有意差を認めなかったが(ANOVA), 両群ともデータの改善を認めた(Student's t-test).

図4 AT-IIIとCRPの変動

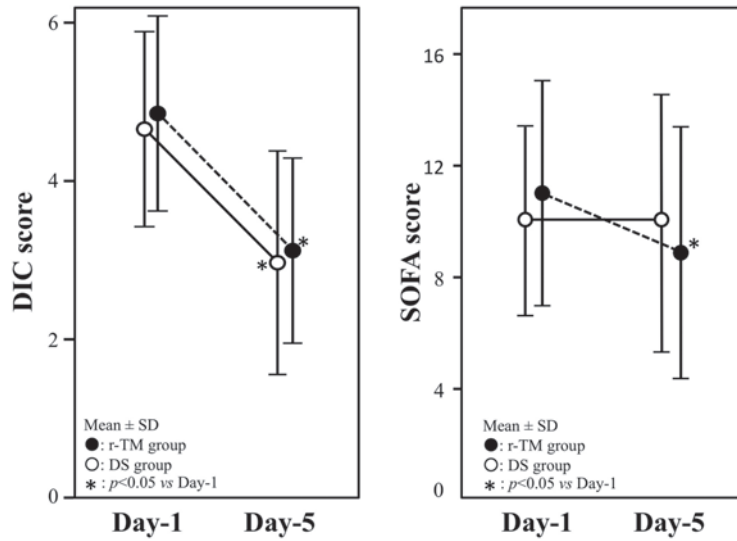


DS治療群とr-TM治療群の間に有意差を認めなかった(ANOVA). 両群ともデータの改善を認めた(Student's t-test).

に有意差を認めなかった(図4). CRPについても、両群とも有意に改善したが、群間に有意差を認めなかった(図4). DIC scoreは両群とも有意に改善した

が、群間に有意差を認めなかった(図5). SOFA scoreは、DS群で変化がなかったのに対して、r-TM群で有意な改善を認めた(図5). なお、DIC診断時

図5 DIC score とSOFA scoreの変動



DS治療群とr-TM治療群の間に有意差を認めなかった(ANOVA). DIC scoreは両群ともに有意に改善した(Student's t-test). SOFA scoreについては, DS治療群で変化が無かったのに対し, r-TM治療群では有意な改善を認めた(Student's t-test).

のSOFA scoreの内訳では, DS群, r-TM群とも神経, 循環, 呼吸の順に高値であった. 両群とも循環scoreが早期に改善する傾向を認めたものの, 群間に統計学的有意差を認めなかった.

**【考察】**

一般にDICの治療としては, 原疾患に対する治療と共に抗凝固療法・補充療法がなされてきている. 抗凝固療法は第一世代の治療法として未分画ヘパリンが使用されてきたが強力な抗凝固作用を有するものの高頻度に出血の合併症を伴った. 出血の合併症を減らす目的に第二世代の治療法として低分子ヘパリン, ダナパロイドナトリウム, 合成プロテアーゼインヒビターが開発された. 第三世代の治療法として生理的プロテアーゼインヒビター(アンチトロンビン, 活性化プロテインC)やr-TMが位置づけられている. これら第3世代DIC治療薬は, 抗凝固作用以外に抗炎症作用も有することが特徴とされるものの, 高額な医療費がかかることが問題となっている<sup>1)</sup>.

我々が従来から使用してきたDSは, 特異的活性化第X因子阻害薬であり, アンチトロンビン(AT)と結合することでATの抗凝固活性を高め活性化型X因子やトロンビンを抑制する働きを有する<sup>2)</sup>. さらに第1世代治療薬の未分画ヘパリンと同等の抗凝固作用を有しながらも, 出血性副作用の頻度が少ないとされる<sup>3)</sup>.

2010年のr-TMの院内採用に伴い, 我々は, DSとr-TMの使い分けを行う事とした. 単純に考えると, DICに対する治療薬は一律にr-TMの選択が好ましいとの論法も成立しうが, 医療費は高額となる. DICに対しては, 原疾患の治療のみであえて抗DIC薬を必要としない症例, 旧世代で十分に効果が期待できる症例, 多臓器不全を来たす症例の3群に切り分けて治療薬を選択するのが合理的と考える. 医療経済の側面から見ても, 前2グループのDIC症例に対してr-TMを投与するのは過剰治療と言えなくもない.

そこで我々は, 抗DIC薬を患者状態によって使い

分ける方針を採用した。多臓器不全は、様々な臓器に発症するものの、ARDS/ALIなどの呼吸器障害の頻度が最も高く<sup>4)</sup>、またその出現時期もDICより早期であるとされており<sup>5)</sup>、酸素化能からみた気管挿管の導入点である事や、DIC診断初期に簡便に判断可能と考え、ARDSのカットオフ点であるP/F ratio < 200を薬剤選択分岐点とした。

実際に我々は、septic DICと診断してもP/F ratio  $\geq$  200つまり肺障害を合併していない症例に対してはDSの投与を行っているが、それらの症例においては28日生存率は約90%を達成している(データ非提示)。

当施設におけるP/F ratio < 200のSeptic DICに対してのDS, r-TMの使用経験ではDS群, r-TM群の患者背景には有意差を認めず、比較した両群間に重症度の相違はなかった(表1)。28日生存の比較において、r-TM群がDS群に比べ有意に死亡率を改善していたことは、梅垣らのr-TM群はDS群より長期予後が良好であったとの報告にもあるように<sup>6)</sup>、r-TMに死亡率を改善させる何らかの作用があると推察される。また、Hofstraらはr-TMは肺局所においてもプロテインCを活性化させることでALIの改善が期待できるのではないかと報告しており<sup>7)</sup>、DIC, ALI双方の状態の改善が死亡率を改善する結果になったのではないかと考える。

臨床データの変動を両群間で比較したところ、血小板やDIC score, FDP-Dダイマーなどの凝固系データに関しては血小板を除いて両群とも同等に改善を認めていた。DSやr-TMの有用性については多く報告されており<sup>8)9)</sup>、いずれの薬剤もDICを治療しうる抗凝固作用を有していると考えられる。

その一方でSOFA scoreにおいてはDS群では変化を認めなかったのに対してr-TM群ではDay 1からDay 5にかけての改善を認めており、r-TMの臓器不全抑制作用を意味している。血管内皮細胞の抗凝固機構には誘導された過剰なトロンピンが内皮細胞上のトロンボモジュリンに結合することでプロテインCが活性化され、活性化プロテインCとなって凝固カスケードを制御する機序がある。敗血症では、この血管内皮細胞障害の結果としてトロンボモジュリンが

内皮細胞から離脱し、血管内皮上のトロンボモジュリンの発現が抑制され、結果として凝固亢進状態が惹起される。そのような病態に対して、r-TMを投与して可溶性トロンボモジュリンを補充することより、活性化プロテインCを介する凝固亢進による多臓器不全を防ぐことが期待されている<sup>10)</sup>。また転写因子NF- $\kappa$ Bを抑制してTNF- $\alpha$ などの産生を阻害する機序、およびhigh mobility group box1 (HMGB-1)を吸着することにより抗炎症効果を発揮することや<sup>11)</sup>、血管内皮障害の改善や線溶抑制の阻害が示唆されていることから<sup>12)</sup>、各障害臓器の障害改善につながったのではないかと考えられる。

DICに対しての抗凝固薬の選択はこれまで確立されていないが、自験例ではP/F ratioを基準としてDICに対する治療薬の選択を行った。P/F ratio  $\geq$  200のDS投与症例では約90%の生存率を認めており、治療選択としては妥当なものであったと考えている。また、P/F ratio < 200の症例においてもr-TM投与群がDS投与群に比べ生存率を有意に改善し、SOFA scoreの改善を認めた。P/F ratio < 200と肺障害を認めるような重症のseptic DIC症例においては凝固異常と共に臓器障害を伴う重篤な炎症反応が予測される。抗凝固作用のみならず抗炎症作用を有するr-TMはseptic DICに対しての有効な治療法であると考えられる。

## 【まとめ】

r-TMは抗凝固作用のみならず抗炎症作用も有しており、臓器不全を伴ったseptic DIC治療に有効な薬剤といえる。

本研究には利益相反はない。

## 【参考論文】

- 1) 和田英夫, 武光哲志: 第一, 第二, 第三世代のDIC治療. 臨床病理レビュー特集 2011; **147**: 131-5
- 2) 北澤康秀: 第二世代のDIC治療. 臨床病理レビュー特集 2011; **147**: 164-6
- 3) 前川実生, 朝倉英策: ダナパロイドナトリウム. DIC - 新しい診断基準とトピックス -. Surgery Frontier 2007; **14** (3): 51-6.
- 4) 今中秀光, 岡田俊樹, 藤野裕士, 他: 敗血症患者

- 198例の検討 - MOFの治療成績 -. 麻酔1988; **37** (8): 904-9
- 5) 岡島研二: 血管内皮細胞および血液凝固系の障害マーカー - 多臓器不全の発症予測とその早期治療への応用 -. ICUとCCU 2009; **33** (7): 551-9
- 6) 梅垣岳志, 西憲一郎, 波多野貴彦, 他: 敗血症性 disseminated intravascular coagulation (DIC) におけるリコンビナントトロンボモジュリンとダナパロイドナトリウムの臨床効果について. 日本集中医学会雑誌 2012; **19**: 603-8
- 7) Hofstra JJ, Juffermans NP, Schulz MJ, et al: Pulmonary coagulopathy as a new target in lung injury -a review of available pre-clinical models. Curr Med Chem 2008; **15** (6): 588-95.
- 8) 射場敏明, 木所昭夫, 福永正氣, 他: DICに対するオルガラン注 (danaparoid sodium) の有用性. Shock 2003; **18**: 41-4
- 9) 押領司友和, 垣花泰之, 安田智嗣, 他: Disseminated intravascular coagulation (DIC) 治療における遺伝子組み換え型ヒトトロンボモジュリン製剤併用療法の有用性の検討. 日集中医誌 2011; **18**: 583-90
- 10) 高橋宏之, 磯谷栄二, 牛澤洋人, 他: 組み換えヒト可溶性トロンボモジュリン (r-TM) の敗血症性DIC患者への治療経験. ICUとCCU 2011; **35** (7): 581-4
- 11) Abeyama K, Stern DM, Ito Yuji, et al: The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high-mobility group-B1 protein, a novel antiinflammatory mechanism. The Journal of Clinical Investigation 2005; **115** (5): 1267-74
- 12) 小林輝樹, 有岡崇, 田原俊介, 他: LPS誘発ラットDICモデルにおける血管内皮障害および線溶抑制に対するThrombomodulin alfaの作用. 薬理と治療 2011; **39** (8): 717-26