

科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサスの追補

日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会ガイドライン作成委員会

第6章 追補, トロンボモジュリン アルファ(遺伝子組換え)

「科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス」¹⁾作成時点において、リコンビナントヒトトロンボモジュリン(rhTM)が上市されていなかったために、rhTM の推奨度は記載されなかった。しかし、第三相試験が rhTM の DIC における有用性を示し、日本血栓止血学会が主導の市販後調査の成績²⁾も rhTM の播種性血管内凝固(DIC)に対する第三相試験の成績³⁾を追認した。また、欧米での敗血症に対する第二相試験の成績⁴⁾も公表された。このため、日本血栓止血学会の責任として、rhTM の推奨度を「科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス」に追加する。

推奨度：総合的 B1, 無症候型 B2, 出血型(軽度 B1, 著明 C), 臓器障害型 B1, 合併症(型)B2

1. 作用機序

TM は血管内皮細胞上に存在し、トロンビンと結合してプロテイン C を活性化プロテイン C (APC)に変換する⁵⁾。生成された APC はプロテイン S を補酵素として、活性化凝固第 VIII 因子と活性化凝固第 V 因子を分解することにより、抗凝固作用を発揮する。また、トロンビン-TM 複合体は thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)を活性化することにより、抗凝固作用の他に抗線溶作用を有する⁶⁾。近年では、TM のレクチンドメインが high mobility group box 1 (HMGB-1) や lipopolysaccharide (LPS) と結合することが報告^{7,8)}され、補体系を阻害することなどからも、TM が炎症を抑制する作用を有することが推測されている。敗血症などの炎症性疾患では、血管内皮細胞上の TM の発現は LPS や炎症性サイトカインなどによりダウンレギュレートされ、著しく低下している。rhTM は TM の活性発現に必要な細胞外ドメインを含有する可溶性蛋白質として開発された薬剤^{9,10)}で、APC 産生による抗凝固作用だけでなく抗線溶作用や抗炎症作用を有すると考えられている。

2. 投与方法

通常成人には、1日1回 380 U/kg を約 30 分かけて点滴静注する。なお、重篤な腎機能障害のある患者や血液透析療法中の患者には 130 U/kg に減量して投与するなど、症状ならびに患者の状態により、適宜減量あるいは(重篤な出血の恐れがある場合)中止する。

3. 根拠

未分画ヘパリンを対照薬とした DIC 224 例(造血器悪性腫瘍群 125 例, 感染症 99 例)に対する Randomized Controlled Trial (RCT)³⁾では, DIC 離脱率はヘパリン群 49.9%に対して rhTM 群 66.1%であり, 両者の差は 16.2% (95% CI: 3.3% to 29.1%)であった. 出血症状の消失率は, ヘパリン群 20.9%に対して rhTM 群 35.2%であり, 両者の差は 14.3% (95% CI: 1.2% to 27.4%)であった. なお, 感染症群の 28 日後の死亡率は, ヘパリン群 34.6%に対して rhTM 群 28.0%で, 両者の差は 6.6% (95% CI: -24.6% to 11.3%)であった. 出血の有害事象の発現は, rhTM 群 43.1%に対してヘパリン群 56.5%で, ヘパリン群で有意に高く ($p < 0.05$), その他の有害事象は両群間で差を認めなかった. 基礎疾患を感染症のみとした DIC80 例の検討¹¹⁾では, DIC 離脱率はヘパリン群 63.2%, rhTM 群 73.2%であり, 両者の差は 10.0% (95% CI: -10.5% to 30.5%)であった. 28 日後の死亡率はヘパリン群 31.6%に対し rhTM 群 21.4%であり, 両者の差は 10.2% (95% CI: -9.1% to 29.4%)であった.

海外での DIC が疑われる敗血症 750 例に対する RCT⁴⁾では, 28 日後の死亡率はプラセボ群 21.6%に対し rhTM 群 17.8%であり, 有意ではないが rhTM 群で低い傾向がみられた ($p=0.273$). 臓器障害, 炎症性マーカー, 出血, 血栓, 新しい感染の発現などに差はみられなかったが, 止血系マーカーである D-dimer, プロトロンビンフラグメント F1+2, thrombin antithrombin complex 値は, rhTM 群で低値であった. 多重比較検定では, 1 つ以上の臓器障害がある症例やプロトロンビン時間 / 国際標準比 (PT-INR) が 1.4 以上の症例で, rhTM の有用性が見られたことにより, 第三相試験へ移行した.

国内の市販後調査 3548 例(感染症 2516 例, 造血器腫瘍 1032 例)の検討²⁾では, 両群とも DIC スコアは rhTM の投与後有意に減少した ($p < 0.001$). 重篤な出血の有害事象は, 感染症群 2.6%, 造血器腫瘍群 2.4%にみられ, 28 日後の生存率は感染症群 64.1%, 造血器腫瘍群 70.7%であった. 基礎疾患の重症度が最も生命予後に関連した.

著者の利益相反 (COI) の開示 :

射場敏明 : 共同研究費 (バイエル薬品, 小野薬品)

その他著者全員の利益相反 (COI) の開示 :

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

- 1) 丸山征郎, 坂田洋一, 和田英夫, 朝倉英策, 岡嶋研二, 丸藤 哲, 内場光浩, 射場敏明, 内山俊正, 江口豊, 岡本好司, 小倉真治, 川杉和夫, 久志本成樹, 小池 薫, 古賀 震, 関 義信, 窓岩清治, 真弓俊彦, 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会 : 科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス. 日本血栓止血学会誌 **20**: 77-113, 2009.
- 2) Mimuro J, Takahashi H, Kitajima I, Tsuji H, Eguchi Y, Matsushita T, Kuroda T, Sakata Y: Impact of recombinant soluble thrombomodulin (thrombomodulin alfa) on disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* **131**: 436-443, 2013.
- 3) Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, Yamamoto Y, Aikawa N, Ohno R, Hirayama A, Matsuda T, Asakura H, Nakashima M, Aoki N: Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* **5**: 31-41, 2007.
- 4) Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, LaRosa SP, Pacht J, Aikawa N, Hoste E, Levy H, Hirman J, Levi M, Daga M, Kutsogiannis DJ, Crowther M, Bernard GR, Devriendt J, Puigserver JV, Blanzaco DU, Esmon CT, Parrillo JE, Guzzi L, Henderson SJ, Pothirat C, Mehta P, Fareed J, Talwar D, Tsuruta K, Gorelick KJ, Osawa Y, Kaul I: A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* **41**: 2069-2079, 2013.
- 5) Esmon NL, Owen WG, Esmon CT: Isolation of a membrane-bound cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. *J Biol Chem* **257**: 859-864, 1982.
- 6) Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME: Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activatable fibrinolysis inhibi-

- tor. *J Biol Chem* **270**: 14477–14484, 1995.
- 7) Abeyama K, Stern DM, Ito Y, Kawahara K, Yoshimoto Y, Tanaka M, Uchimura T, Ida N, Yamazaki Y, Yamada S, Yamamoto Y, Yamamoto H, Iino S, Taniguchi N, Maruyama I: The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high-mobility group-B1 protein, a novel antiinflammatory mechanism. *J Clin Invest* **115**: 1267–1274, 2005.
 - 8) Shi CS, Shi GY, Hsiao HM, Hsiao SM, Kao YC, Kuo KL, Ma CY, Kuo CH, Chang BI, Chang CF, Lin CH, Wong CH, Wu HL: Lectin-like domain of thrombomodulin binds to its specific ligand Lewis Y antigen and neutralizes lipopolysaccharide-induced inflammatory response. *Blood* **112**: 3661–3670, 2008.
 - 9) Suzuki K, Kusumoto H, Deyashiki Y, Nishioka J, Maruyama I, Zushi M, Kawahara S, Honda G, Yamamoto S, Horiguchi S: Structure and expression of human thrombomodulin, a thrombin receptor on endothelium acting as a cofactor for protein C activation. *EMBO J* **6**: 1891–1897, 1987.
 - 10) Suzuki K, Hayashi T, Nishioka J, Kosaka Y, Zushi M, Honda G, Yamamoto S: A domain composed of epidermal growth factor-like structures of human thrombomodulin is essential for thrombin binding and for protein C activation. *J Biol Chem* **264**: 4872–4876, 1989.
 - 11) Aikawa N, Shimazaki S, Yamamoto Y, Saito H, Maruyama I, Ohno R, Hirayama A, Aoki Y, Aoki N: Thrombomodulin alfa in the treatment of infectious patients complicated by disseminated intravascular coagulation: subanalysis from the phase 3 trial. *Shock* **35**: 349–354, 2011.

学術標準化委員会 DIC 部会ガイドライン作成委員会

- 和田 英夫 (三重大学大学院医学系研究科臨床検査医学) (顧問, 責任者)
 坂田 洋一 (自治医科大学分子病態治療研究センター) (顧問)
 丸藤 哲 (北海道大学大学院医学研究科侵襲制御医学) (顧問)
 岡本 好司 (北九州市立八幡病院 消化器・肝臓病センター) (部会長)
 朝倉 英策 (金沢大学附属病院 高密度無菌治療部) (副部会長)
 窓岩 清治 (自治医科大学分子病態治療研究センター) (副部会長)
 射場 敏明 (順天堂大学医学部救急・災害医学)
 内山 俊正 (国立病院機構高崎総合医療センター臨床検査科)
 江口 豊 (滋賀医科大学救急集中医学講座)
 川杉 和夫 (帝京大学医学部内科学)
 久志本成樹 (東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座救急医学分野)
 小池 薫 (京都大学大学院医学研究科初期診療・救急医学)
 古賀 震 (静岡県立大学短期大学部看護学科)
 関 義信 (新潟県立新発田病院内科)
 真弓 俊彦 (産業医科大学医学部救急医学講座)

(2013年10月9日受付, 2013年12月5日受理)