



【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)

本編は次ページより掲載しております。

DIC 診断と治療の最新の考え方 ～敗血症と外傷での検討～

丸藤 哲*



丸藤 哲

Recent advances in diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation in sepsis and trauma

Satoshi GANDO

要約：敗血症および外傷における disseminated intravascular coagulation (DIC) の診断と治療に関して多くの研究成果が得られ、その結果に基づいた診療指針が本邦および世界から公表されている。敗血症性 DIC 診断における急性期 DIC 診断基準の地位が固まりつつあり、今後のさらなる臨床応用が期待される。敗血症に対する抗凝固療法は、敗血症全症例、あるいは凝固異常症と呼称される曖昧な病態に対してではなく、敗血症性 DIC 診断が確定した症例に行うべきである。生理的抗凝固薬であるアンチトロンビンと遺伝子組換えトロンボモジュリンの敗血症性 DIC 症例への応用により敗血症の予後が改善する可能性を示唆する報告が相次いでいる。外傷急性期の線溶亢進期への抗線溶薬トラネキサム酸投与の意義が確立しつつあり、現在頭部外傷症例を対象とした CRASH-3 試験が進行中である。

1978年
北海道大学医学部卒業
1978年
北海道大学医学部麻酔科
1980年
大阪府立病院救急医療専門診療科
1983年
市立札幌病院救急医療部
1999年
北海道大学病院先進急性期医療センター

Key words: DIC: disseminated intravascular coagulation, diagnosis, treatment, sepsis, trauma

1. はじめに

敗血症および外傷における disseminated intravascular coagulation (DIC) の診断と治療に関して最近多くの研究成果が得られ、その結果に基づいた診療指針が本邦および世界から公表された^{1,2)}。日本集中治療医学会が公表した日本版敗血症診療ガイドライン 2016 (The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016, J-SSCG2016) は、旧版以上に敗血症における DIC 診断と治療に多くのページを割き、国際敗血症ガイドラインである Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016,

SSCG2016) では、2004 年から 10 年におよぶその歴史の中で (SSCG2004, 2008, 2012) 初めて DIC へ言及し、抗凝固薬 (anticoagulant) が取り上げられた。外傷性凝固障害の主体は DIC であり、受傷後数時間の線溶亢進型 DIC をへて線溶抑制型 DIC に至る。外傷急性期の線溶亢進期における抗線溶療法に関する議論が 2010 年に公表された CRASH-2 から現在も続いている^{3,4)}。本稿は敗血症および外傷性 DIC の診断と治療の進歩に基づく最新の考え方について概説を試みる。

2. DIC 診断基準の評価

診断基準の意義は疾患を診断するのみではなく (治療開始基準)、疾患の重症度を評価して予後予測が可能であり、治療への反応を定量的に評価可能であること (重症度評価基準)、そして診断した疾患への治療介入により予後を改善することにある (予後

*責任者連絡先：
北海道大学病院先進急性期医療センター
〒060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目
Tel: 011-706-7377, Fax: 011-706-7378
E-mail: gando@med.hokudai.ac.jp

改善基準)。疾患の予後改善の有無は28日あるいは病院死亡率で評価される。J-SSCG2016はClinical Question「敗血症性DIC診断を急性期DIC診断基準で行うことは有用か」に対して「急性期DIC診断基準は、治療開始基準としての妥当性や重症度指標としての有用性が評価されており、敗血症性DICの診断を行う上で有用と考える」とした¹⁾。治療開始基準としての妥当性⁵⁾および重症度評価指標としての評価⁶⁾は高く、急性期DIC診断基準は敗血症性DIC診断への応用が推奨される。しかし、予後改善基準として急性期DIC診断基準を検討した質の高い報告はないため、Clinical Questionへの意見は「エキスパートコンセンサス/エビデンスなし」である。予後改善基準としての妥当性検証を目的にアンチトロンビンを介入薬として施行された日本救急医学会多施設共同前向き試験では死亡率の改善は認めなかったが、DIC改善率は対照群に比較して2倍と有意に高い⁵⁾。このDIC改善率、すなわち治療上のアウトカム(疾患改善率上昇)を合理的に予測可能なサロゲートエンドポイントとした場合は、急性期DIC診断基準は敗血症の予後改善基準としても有用である。

日本血栓止血学会学術標準化委員会DIC部会は、「十分なエビデンスは確立されていないが、急性期DIC診断基準が最も感度が良く、感染症に伴うDIC診断に推奨され得る」と記述し、国際血栓止血学会(International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) The Scientific and Standardization Committee on DICは急性期DIC診断基準が、敗血症性DICの転帰に相関すると述べている^{7,8)}。敗血症性DIC診断における急性期DIC診断基準の意義はほぼ確立したと思われる。

3. DIC治療の対象

重症敗血症を対象としたPROWESS, KyberSept, OPTIMISTはそれぞれ活性化プロテインC, アンチトロンビンIII(アンチトロンビン), tissue factor pathway inhibitor(TFPI)を介入薬として2000年台に実施された大規模臨床試験である⁹⁻¹¹⁾。最終的にいずれも失敗に終わったが、前二者のDICを対象としたサブグループ解析では、DICを合併した重症敗血症症例で活性化プロテインCとアンチトロンビンの有効

性が報告されている^{12,13)}。これらの結果を解析したFourierは、重症敗血症の抗凝固療法は重症敗血症を対象とすべきではなく、DICを合併した重症敗血症、すなわち重症敗血症性DICであると報告した¹⁴⁾。Engelmann等はこの仮説を支持する免疫血栓(immunothrombosis)の概念を提唱した¹⁵⁾。感染局所で生理的に形成される免疫血栓の役割は、1)感染性微生物の認識・捕獲、2)感染局所血栓内への封じ込め、播種・拡散防止、3)宿主細胞・組織損傷を最小限にした殺菌・排除であり、侵襲(感染)に対するこの生体反応が破綻して病的播種性血栓形成、すなわちDICが発症する^{15,16)}。この免疫血栓の役割とDIC発症機序から、敗血症初期の生理的局所免疫血栓形成の段階での抗凝固療法が病態を悪化させる可能性があること、そしてDICが発症した段階でDICを確定診断して抗凝固療法を開始すべきであることが容易に理解できる^{17,18)}(**図1**)。

敗血症症例への抗凝固療法の有用性の検討が、24のランダム化比較試験(総計14,767症例)のメタ解析で実施された¹⁹⁾。敗血症症例全体への抗凝固療法、およびprothrombin time international normalized ratio (PTINR)、血小板数、D-ダイマーなどの異常値と定義された凝固異常症(coagulopathy)への抗凝固療法は死亡率を改善せず有意に出血性合併症を増加させた。一方、急性期DIC診断基準あるいはISTH DIC診断基準などで診断された敗血症性DICへの抗凝固療法は出血性合併症の有意な増加を伴わずに敗血症の転帰を改善することが証明されている(**図2**)¹⁹⁾。同様の検討が42のICUで登録された敗血症2,663症例を対象に施行された²⁰⁾。本研究は急性期およびISTH DIC診断基準で診断されたDIC症例のKaplan-Meier生存曲線が抗凝固療法で有意に改善するが、DIC非合併敗血症症例への抗凝固療法では生存率に差がないことを示した。さらに、両診断基準で診断されたDICスコア、sequential organ failure assessment(SOFA)スコアおよびacute physiology and chronic health evaluation(APACHE)IIスコアで評価した重症度が高い症例、すなわちある程度の臓器不全を伴う症例で抗凝固療法による死亡率改善を認めることを証明した。

これらの研究は前述したFourierの検討結果を支持するものであり、抗凝固療法は敗血症ではなく敗

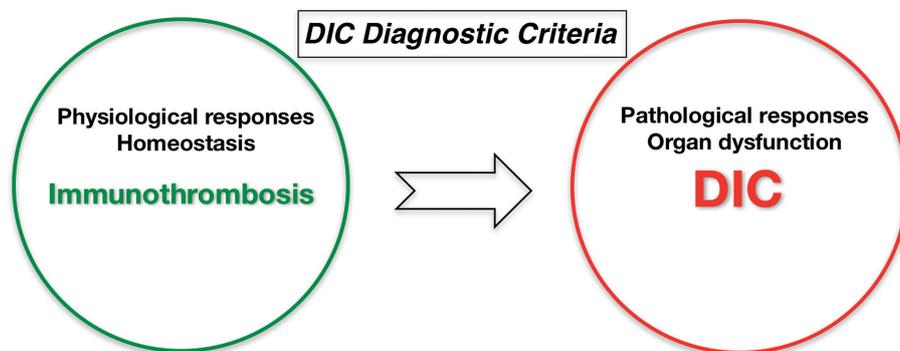


図1 生理的免疫血栓(immunothrombosis)の形成と病的播種性血管内凝固症候群(DIC)への移行
DICへの移行, すなわちDIC発症を急性期DIC診断基準で確認する必要がある。(文献17より引用)

Outcomes	Illustrative comparative risks [95% CI]		Risk ratio M-H, Random, 95% CI	No. of participants [No. of studies]	NNT or NNH [95% CI]	Risk ratio M-H, random, 95% CI
	Assumed risk Control	Corresponding risk Anticoagulant				
Overall population of sepsis						
All-cause mortality	337 per 1000	327 per 1000 [310, 344]	0.97 [0.92, 1.02]	14767 [24 studies]	not calculated	
Bleeding complications	57 per 1000	76 per 1000 [64, 89]	1.33 [1.12, 1.57]	14359 [20 studies]	44 [24, 222]	
Population of sepsis-induced coagulopathy						
All-cause mortality	387 per 1000	375 per 1000 [348, 411]	0.97 [0.88, 1.08]	2629 [5 studies]	not calculated	
Bleeding complications	155 per 1000	195 per 1000 [164, 232]	1.26 [1.06, 1.50]	1854 [2 studies]	22 [11, ∞]	
Population of sepsis-induced DIC						
All-cause mortality	400 per 1000	288 per 1000 [248, 340]	0.72 [0.62, 0.85]	1603 [7 studies]	13 [8, 27]	
Bleeding complications	61 per 1000	77 per 1000 [52, 113]	1.26 [0.86, 1.85]	1566 [6 studies]	not calculated	

図2 敗血症全症例あるいは凝固異常症(coagulopathy)を対象とした抗凝固療法は転帰の改善をもたらさずに出血性合併症を増加させた
DICを発症した敗血症性DICへの抗凝固療法は出血性合併症の有意な増加を認めずに死亡率を改善させた。(文献19より引用)

血症性DICを対象に実施すべきである(図3)¹⁸⁾。重症敗血症性DIC症例を対象にした急性期DIC診断基準の多施設共同前向き試験による妥当性検証研究では、DIC症例のDIC診断時JAAM DICスコア(平均5.6)、SOFA(平均10.6)スコアおよびAPACHE II(平均25.2)スコアはそれぞれDIC症例の重症度が高く、かつ臓器不全を伴うことを証明している。この結果は、重症敗血症症例では急性期DIC診断基準でDICが診断された時点で、抗凝固療法を開始すべきであり、同診断基準を重症敗血症性DICの治療開始基準として使用できる可能性を示唆している²¹⁾。

4. DIC 治療薬

包括医療費支払い制度(Diagnosis Procedure Combination, DPC)に登録された所謂ビッグデータ、あるいは多施設登録データを使用したDIC治療薬に関する研究結果が相次いで報告されている。研究対象薬はアンチトロンビン、遺伝子組換えトロンボモジュリンなど生理的抗凝固物質が多く、これらの研究結果に基づきJ-SSCG2016およびSSCG2016で両薬物のDICおよび敗血症・敗血症性ショック治療における推奨度が決定された。しかし、相反する研究結果が報告されていることもあり、ガイドラインにおける推奨度も異なるものとなっている^{1,2,8)}。

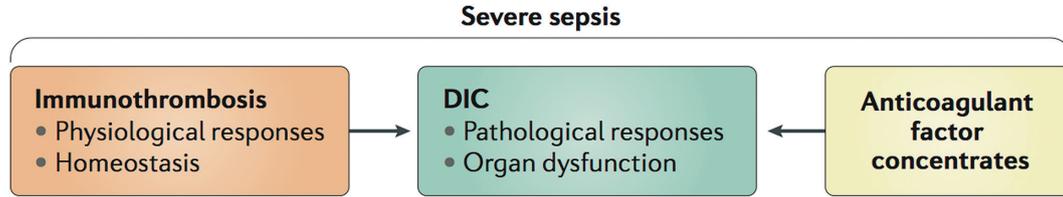


図3 敗血症・重症敗血症の治療対象は敗血症・重症敗血症ではなく、発症した敗血症性DICに対して施行すべきである
(文献18より引用)

1) アンチトロンビン

Tagami 等は DPC 登録データを使用して敗血症性DIC と診断された重症肺炎症例(9,075 症例)および下部消化管穿孔術後に人工呼吸換気が必要としてDIC と診断された敗血症性ショック症例(2,164 症例)を対象としてアンチトロンビンの有効性を propensity score と instrumental variable 解析で検討した^{22, 23}。両検討結果はアンチトロンビンがDIC 症例の28日死亡率を有意に改善することを証明した(図4)²²。42のICUで登録された敗血症性DIC1,784症例の解析では、アンチトロンビンが敗血症性DICの予後(特に早期予後)を改善する可能性が示唆された²⁴。

重症患者を対象としたアンチトロンビンの使用が予後を改善しないことがコクランレビューで報告されていた²⁵。新たに施行された重症患者を対象としたシステムチェックレビューに基づくメタ解析のサブグループ解析で、DIC 症例へのアンチトロンビン投与も予後改善に寄与しないと結論されている²⁶。この結果は Umemura 等のメタ解析結果と異なるが¹⁹、Iba 等は解析に大きく影響する KyberSept 試験症例の取り扱いの差に起因すると報告している²⁷。すなわち、Allingstrup 等は KyberSept 試験の全症例を対象として解析を施行し、Umemura 等は Kienast 等の報告に基づきアンチトロンビン薬効に影響するヘパリン投与のないDIC 症例に限定して解析を施行していることが両研究の相違の原因である¹³。既に述べたようにアンチトロンビンの対象は敗血症症例ではなく敗血症性DICであることを考慮すると、解析対象を厳密に選択すべきであることは明瞭であり、Iba 等の考察の妥当性が支持される。

治療開始時のアンチトロンビン値が40%未満の場合は、アンチトロンビン3,000 IUの3日間投与

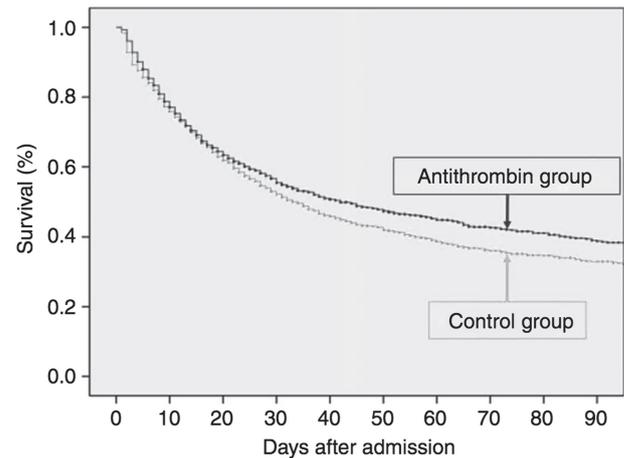


図4 Propensity score を適合させた対照群とアンチトロンビン治療群のKaplan-Meier 生存曲線
アンチトロンビン治療が有意に重症肺炎に合併した敗血症性DIC 症例の生存率の改善をもたらした(log rank p = 0.001)。 (文献22より引用)

が1,500 IU 3日間投与に比較して出血性合併症の増加を伴わずにDIC を有意に改善し、Kaplan-Meier 曲線の生存率および28日転帰を有意に改善することが報告された²⁸。これらの成果を発展させた研究では、治療開始時のアンチトロンビン値および投与による同値の増加幅がDIC 症例の予後予測に有用であり、出血性副作用はアンチトロンビン投与量ではなくDIC の遷延により増加することが証明された^{29, 30}。アンチトロンビンと遺伝子組換えトロンボモジュリンとの併用療法が、出血性副作用の増加なく敗血症性DIC の生存率および28日転帰を改善することが報告されたが、両薬物の併用療法が敗血症性DIC の予後に及ぼす影響は今後の検討課題であろう³¹。

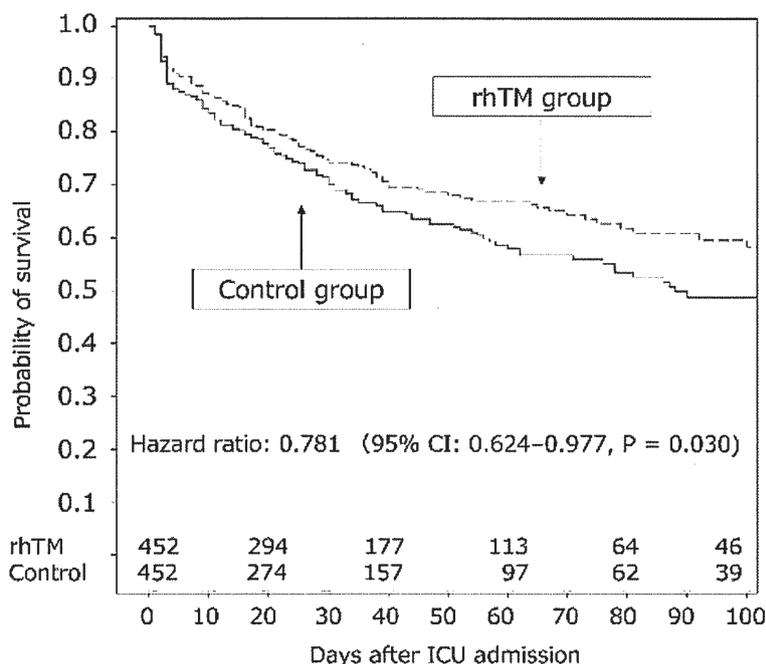


図5 Propensity score を適合させた対照群と遺伝子組換えトロンボジュリンの Kaplan-Meier 生存曲線
 遺伝子組換えトロンボジュリンは有意に敗血症性 DIC 症例の生存率の改善をもたらした。(文献 38 より引用)

2) 遺伝子組換えトロンボジュリン

Tagami 等は DPC 登録データを使用して、アンチトロンビン研究と同じ対象疾患に対して同様の方法を使用して解析を行ったが、遺伝子組換えトロンボジュリンの有効性を見いだすことができなかった^{32, 33)}。しかし、敗血症性 DIC を対象とした Phase IIb 試験ではトロンビン産生(プロトロンビンフラグメント F1+2, トロンビン・アンチトロンビン複合体)と二次線溶(D-ダイマー)の有意な改善と生存率の改善傾向を認め、この結果に基づき Phase III 試験が実施されている³⁴⁾。Yamakawa 等はヒストリカルコントロール研究で、遺伝子組換えトロンボジュリンが敗血症性 DIC 症例の臓器不全を改善し有意に生存率を高めることを証明した³⁵⁾。さらに同研究グループは propensity score 解析を使用した多施設共同研究で、遺伝子組換えトロンボジュリンが DIC スコアを改善して病院死亡率を有意に低下させること、層別解析の結果からこの効果が急性期 DIC スコア、SOFA スコア、APACHE II スコアが高い重症敗血症性 DIC 症例で顕著であることを報告している^{36, 37)}。

敗血症性 DIC 1,784 症例を対象とした多施設共同研究では、propensity score 解析で遺伝子組換えトロンボジュリンが病院死亡率を有意に低下させ、単一施設ではあるがランダム化比較試験で同薬が有意な DIC 改善をもたらすことが証明された^{38, 39)}(図 5)。12 論文を対象に施行したシステムチックレビューとメタ解析は、遺伝子組換えトロンボジュリンが出血性副作用を増加させずに、28~30 日死亡率を改善する傾向があること、特に後ろ向き研究ではあるが 9 論文を解析対象とした場合は有意な死亡率改善を認めることを報告した⁴⁰⁾。

3) ガイドラインの推奨度

ISTH はアンチトロンビン、遺伝子組換えトロンボジュリンともに「使用を推奨する余地があるが、更なる根拠の集積が必要である：PR, potentially recommended, need further evidence」として、これらの薬物に対して弱い推奨をしている⁸⁾。J-SSCG2016 は、アンチトロンビンは「推奨：アンチトロンビン活性値が 70% 以下に低下した敗血症性 DIC 患者に対してアンチトロンビン補充療法を行うことを弱く推奨す

る(2B)」とし、遺伝子組換えトロンボモジュリンは「意見：敗血症性 DIC 患者に対する遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤について、現時点では明確な推奨を提示しない(エキスパートコンセンサス/エビデンスの質(B))と評価した¹⁾。J-SSCG2016 は遺伝子組換えトロンボモジュリンに関して、現在海外で進行中の多国間 Phase III 試験の結果を待つ立場を取ったと考えられる。SSCG2016 は、敗血症および敗血症性ショックに対して「アンチトロンビンを使用しないことを推奨する(強い推奨, 中等度のエビデンスの質)」とし、遺伝子組換えトロンボモジュリンは「推奨度を提示しない」と述べた²⁾。前者は KyberSept 試験に代表される敗血症・敗血症性ショックを対象としたアンチトロンビンの応用結果に基づいた推奨度であり、後者は J-SSCG2016 同様に Phase III 試験結果の公表まで推奨を保留する立場である。SSCG は文章中に DIC の語句が出てくるが、対象症例は、敗血症性 DIC ではなく敗血症および敗血症性ショック症例全体への推奨度であることを留意したい。

このようにガイドラインにより推奨度が異なるが、ガイドラインによって推奨度の定義・設定方法の相違、あるいは対象疾患の相違(DIC, 敗血症性 DIC, 敗血症・敗血症性ショック)があるためであり、それぞれの推奨度の解釈には注意が必要である。

5. 外傷性凝固障害とトラネキサム酸

CRASH-2 試験は、抗線溶薬トラネキサム酸が著明な出血を伴う(収縮期血圧 90 mmHg 未満あるいは心拍数 111 以上か、その両者を満たすと定義)、あるいは著明な出血の危険がある外傷患者の死亡率を血栓性合併症の増加を見ずに有意に減少させることを証明した³⁾。さらに、サブグループ解析はトラネキサム酸投与が受傷から 3 時間未満で有効であるが、3 時間以降の投与が逆に出血性死亡を増加させることを明らかにした⁴¹⁾。これらの報告に基づき ISTH は著明な線溶亢進を認め重症出血を伴う外傷患者へのトラネキサム酸投与を推奨した(中等度のエビデンスの質)⁸⁾。同様に、欧州外傷性出血および凝固障害ガイドラインは出血を伴う外傷、あるいは著明な出血の危険のある外傷患者へトラネキサム酸の可及的速やかな投与を推奨し(Grade 1A)、初期投与は病院

到着前に施行するよう記載している(Grade 2C)⁴²⁾。

CRASH-2 の試験方法、結果、結果の解釈に関しての批判的意見が次第に公表されるようになった。その内容は、1) CRASH-2 試験の症例の大半は低・中所得国で施行されその結果を先進国に適用することができない⁴³⁾、2) トラネキサム酸の投与対象を限定すべきであり、重症出血性ショック(収縮期血圧 <75 mmHg)あるいはトロンボエラストグラフィで著明な線溶亢進を認めた症例に使用すべきである^{44, 45)}、3) トラネキサム酸の作用機序は出血抑制ではなく炎症反応抑制によるものである^{44, 46, 47)}、4) 血管閉塞性(血栓性)副作用の増加を認めなかったが、実際は増加している可能性があるのではないか^{4, 44)}、などである(表 1)。これらの批判に対して CRASH-2 の責任者である Roberts は精力的に反論を公表しこれらの批判の大半を論破している⁴⁸⁻⁵¹⁾。Roberts は、1) 医療技術の差でトラネキサム酸の薬理作用は異ならない⁴⁸⁾、2) トラネキサム酸の作用は外傷の程度・種類、頭部外傷の有無、血圧の差(血圧低下)で異ならない⁵¹⁾、3) トラネキサム酸の効果は受傷当日および翌日に最も有意であり、かつ出血死亡のみを減少させており、その作用は抗炎症反応ではなく大量出血の防止に基づくものである⁴⁹⁾ことを証明している。これらの結果に基づきトラネキサム酸の具体的使用法を提唱し、出血性ショックを伴い線溶亢進のある症例に限定して使用すべきではないと Napolitano 等の主張に反論している^{44, 50)}。

しかし、Cole 等は前向きコホート試験を実施しトラネキサム酸の効果は塩基欠乏 >6 mEq/L で定義したショック患者でのみ有効であったと報告した⁵²⁾。血栓性副作用増加を認めた報告もあり^{47, 52)}、Nishida 等はこの二論文を含めたシステマチックレビュー/メタ解析を施行しトラネキサム酸による静脈血栓塞栓症増加の可能性を指摘した⁴⁾。心臓血管手術後の γ アミノ酪酸を介したトラネキサム酸の痙攣誘発は良く知られた事実である⁴⁶⁾。このようにトラネキサム酸投与対象およびその副作用に関しては今後さらなる研究が必要であろう。

重症頭部外傷初期に、他の身体部位外傷同様に線溶系が亢進することが知られている。この線溶亢進はショックに起因するものではなく、線溶活性の高い脳組織損傷によると考えられている⁵³⁾。現在頭部

表1 CRASH-2 試験で考察すべき諸点と意見

Study Limitation	Comment
Approach to randomization: “Doctor is reasonably certain that antifibrinolytic agents are indicated or contraindicated—do not randomize”	Concern regarding selection bias
No data regarding injury severity of the patient cohort (ISS, RTS)	Unable to determine if cohorts are similar
No data regarding shock in the patient cohort (lactate, base deficit)	Unable to determine if cohorts are similar
Small sample size of hypotensive patients (SBP \leq 90 mm Hg), which is target population	SBP $<$ 90 mm Hg in only 31.5% of study patients
Small sample size of tachycardic patients (HR $>$ 107), which is target population	HR $>$ 107 in only 48% of patients
No data regarding fibrinolysis on admission, no coagulation testing	Rate of fibrinolysis at admission in North American trauma centers is \leq 5%
Only 1,063 deaths (35%) were caused by bleeding	The most common cause of death was traumatic brain injury
TXA did not reduce blood transfusions	Only 50% of study cohort received blood transfusion; Median (IQR) units of blood product transfused 3 (2–6) in total cohort. In transfused cohort, mean (SD) 6.06 (9.98) for the TXA group vs. 6.29 (10.31) for the placebo group.
No adverse events regarded as serious, unexpected, or suspected to be related to the study treatment	Concern about possible inadequate reporting
Patient follow-up reported as 100%	Difficult to believe
Effect size small. Statistically significant but not clinically meaningful finding?	Study determined a 0.8% absolute reduction in “death caused by bleeding” in 20,000 patients.
Absolute increase in mortality if TXA given 3 h after injury	TXA treatment given after 3 h after injury was associated with an increased risk of death caused by bleeding (4.4% vs. 3.1%; RR, 1.44; 95% CI, 1.12–1.84; $p = 0.004$).

The aim of the CRASH-2 trial was to assess the effects of early administration of TXA on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant hemorrhage.

Inclusion criteria include trauma patients judged to be 16 years or older, with significant hemorrhage (SBP $<$ 90 mm Hg and/or heart rate $>$ 110 beats per minute), or considered to be at risk of significant hemorrhage, within 8 hours of injury.

HR, heart rate; IQR, interquartile range; RTS, Revised Trauma Score.

(文献 44 より引用)

外傷患者を対象とした CRASH-3 が実施されているが、その成果が期待される⁵⁴⁾。

6. おわりに

敗血症および外傷の DIC 診断と治療の最新情報を概説した。敗血症性 DIC 診断における急性期 DIC 診断基準の意義が確立しつつある。生理的抗凝固物質であるアンチトロンビンおよび遺伝子組換えトロンボモジュリンに関する多くの研究成果が公表され、症例の転帰を改善する有効な敗血症性 DIC 治療薬と評価されている。診療指針間でこれらの薬物の推奨度が異なるが、推奨度の定義・設定方法の相

違、あるいは対象疾患・症例の相違に基づくものであり、それぞれの推奨度の解釈には注意が必要である。外傷急性期線溶亢進型 DIC の出血制御目的でトラネキサム酸投与が推奨されるが、その投与は受傷後 3 時間以内に施行すべきであり、対象症例および血栓性副作用に関してさらなる知見の集積が望まれる。現在進行中の頭部外傷患者に対するトラネキサム酸の多施設共同国際試験である CRASH-3 の結果が待たれる。

注：本文中の敗血症、重症敗血症、敗血症性ショックは、1992 年および 2001 年の定義である sepsis, severe sepsis, septic shock に相当する^{55,56)}。2016 年に新

たな敗血症の定義が公表され、敗血症と重症敗血症が統合され敗血症 (sepsis) と敗血症性ショック (septic shock) の二分類となったが、本稿中では新定義に該当する論文はない⁵⁷⁾。

著者の利益相反 (COI) の開示：

講演料・原稿料など (旭化成ファーマ株式会社)

文献

- 1) 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会：日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日本集中治療医学会雑誌 **24** (Suppl 2): S1–232, 2017.
- 2) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navales P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* **43**: 304–377, 2017.
- 3) CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, Gogichaishvili T, Gupta S, Herrera J, Hunt B, Iribhogbe P, Izurieta M, Khamis H, Komolafe E, Marrero MA, Mejía-Mantilla J, Miranda J, Morales C, Olaomi O, Ollidashi F, Perel P, Peto R, Ramana PV, Ravi RR, Yuthakasemsunt S: Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* **376**: 23–32, 2010.
- 4) Nishida T, Kinoshita T, Yamakawa K: Tranexamic acid and trauma-induced coagulopathy. *J Intensive Care* **5**: 5, 2017.
- 5) Gando S, Saitoh D, Ishikura H, Ueyama M, Otomo Y, Oda S, Kushimoto S, Tanjoh K, Mayumi T, Ikeda T, Iba T, Eguchi Y, Okamoto K, Ogura H, Koseki K, Sakamoto Y, Takayama Y, Shirai K, Takasu O, Inoue Y, Mashiko K, Tsubota T, Endo S; Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group for the JAAM DIC Antithrombin Trial (JAAMDICAT): A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Crit Care* **17**: R297, 2013.
- 6) Gando S, Saitoh D, Ogura H, Fujishima S, Mayumi T, Araki T, Ikeda H, Kotani J, Kushimoto S, Miki Y, Shiraishi S, Suzuki K, Suzuki Y, Takeyama N, Takuma K, Tsuruta R, Yamaguchi Y, Yamashita N, Aikawa N; Japanese Association for Acute Medicine Sepsis Registry Study Group: A multicenter, prospective validation study of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation scoring system in patients with severe sepsis. *Crit Care* **17**: R111, 2013.
- 7) 丸山征郎, 坂田洋一, 和田英夫, 朝倉英策, 岡嶋研二, 丸藤哲, 射場敏明, 内場光浩, 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: 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. *血栓止血誌* **20**: 77–113, 2009.
- 8) Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, Kim HK, Nielsen JD, Dempfle CE, Levi M, Toh CH: The Scientific Standardization Committee on disseminated intravascular coagulation of the International Society on Thrombosis Haemostasis: Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost*. 2013 Feb 4. doi: 10.1111/jth.12155. [Epub ahead of print]
- 9) Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* **344**: 699–709, 2001.
- 10) Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, Chalupa P, Atherstone A, Pézenes I, Kübler A, Knaub S, Keinecke HO, Heinrichs H, Schindel F, Juers M, Bone RC, Opal SM; KyberSept Trial Study Group: Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* **286**: 1869–1878, 2001.
- 11) Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL, Beale R, Svoboda P, Laterre PF, Simon S, Light B, Spapen H, Stone J, Seibert A, Peckelsen C, De Deyne C, Postier R, Pettilä V, Sprung CL, Artigas A, Percell SR, Shu V, Zwinglestein C, Tobias J, Poole L, Stolzenbach JC, Creasey AA; OPTIMIST Trial Study Group: Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* **290**: 238–247, 2003.
- 12) Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, Pettilä V, Basson B, Brandt JT, Sundin DP, Levi M: Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* **2**: 1924–1933, 2004.
- 13) Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Ostermann H, Strauss R, Keinecke HO, Warren BL, Opal SM; KyberSept investigators: Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* **4**: 90–97, 2006.
- 14) Fourrier F: Severe sepsis, coagulation, and fibrinolysis: dead end or one way? *Crit Care Med* **40**: 2704–2708, 2012.
- 15) Engelman B, Massberg S: Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* **13**: 34–45, 2013.
- 16) 丸藤哲, 和田剛志, 小野雄一, 前川邦彦, 方波見謙一,

- 早川峰司, 澤村淳: Septic DIC の病態と immunothrombosis. *ICU と CCU* **40**: 171–179, 2016.
- 17) Gando S, Mezzani F, Levi M: What's new in the diagnostic criteria of disseminated intravascular coagulation? *Intensive Care Med* **42**: 1062–1064, 2016.
 - 18) Gando S, Levi M, Toh CH: Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers* **2**: 16037, 2016.
 - 19) Umemura Y, Yamakawa K, Ogura H, Yuhara H, Fujimi S: Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* **14**: 518–530, 2016.
 - 20) Yamakawa K, Umemura Y, Hayakawa M, Kudo D, Sanui M, Takahashi H, Yoshikawa Y, Hamasaki T, Fujimi S; Japan Septic Disseminated Intravascular Coagulation (J-Septic DIC) study group: Benefit profile of anticoagulant therapy in sepsis: a nationwide multicentre registry in Japan. *Crit Care* **20**: 229, 2016.
 - 21) Gando S, Saitoh D, Ogura H, Fujishima S, Mayumi T, Araki T, Ikeda H, Kotani J, Kushimoto S, Miki Y, Shiraishi S, Suzuki K, Suzuki Y, Takeyama N, Takuma K, Tsuruta R, Yamaguchi Y, Yamashita N, Aikawa N; Japanese Association for Acute Medicine Sepsis Registry Study Group: A multicenter prospective validation study of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation scoring system in patients with severe sepsis. *Crit Care* **17**: R111, 2013.
 - 22) Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Yasunaga H: Antithrombin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study. *J Thromb Haemost* **12**: 1470–1479, 2014.
 - 23) Tagami T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H: Supplemental dose of antithrombin use in disseminated intravascular coagulation patients after abdominal sepsis. *Thromb Haemost* **114**: 537–545, 2015.
 - 24) Hayakawa M, Kudo D, Saito S, Uchino S, Yamakawa K, Iizuka Y, Sanui M, Takimoto K, Mayumi T, Ono K, Azuhata T, Ito F, Yoshihiro S, Hayakawa K, Nakashima T, Ogura T, Noda E, Nakamura Y, Sekine R, Yoshikawa Y, Sekino M, Ueno K, Okuda Y, Watanabe M, Tampo A, Saito N, Kitai Y, Takahashi H, Kobayashi I, Kondo Y, Matsunaga W, Nachi S, Miike T, Takahashi H, Takauji S, Umakoshi K, Todaka T, Kodaira H, Andoh K, Kasai T, Iwashita Y, Arai H, Murata M, Yamane M, Shiga K, Hori N: Antithrombin Supplementation and Mortality in Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation: A Multicenter Retrospective Observational Study. *Shock* **46**: 623–631, 2016.
 - 25) Afshari A, Wetterslev J, Brok J, Møller A: Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jul 16. doi: 10.1002/14651858.CD005370.pub2.
 - 26) Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, Møller AM, Afshari A: Antithrombin III for critically ill patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* **42**: 505–520, 2016.
 - 27) Iba T, Thachil J: Is antithrombin III for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation really ineffective? *Intensive Care Med* **42**: 1193–1194, 2016.
 - 28) Iba T, Saitoh D, Wada H, Asakura H: Efficacy and bleeding risk of antithrombin supplementation in septic disseminated intravascular coagulation: a secondary survey. *Crit Care* **18**: 497, 2014.
 - 29) Iba T, Saitoh D, Gando S, Thachil J: The usefulness of antithrombin activity monitoring during antithrombin supplementation in patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* **135**: 897–901, 2015.
 - 30) Iba T, Gando S, Saitoh D, Wada H, Di Nishio M, Thachil J: Antithrombin supplementation and risk of bleeding in patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* **145**: 45–50, 2016.
 - 31) Iba T, Gando S, Saitoh D, Ikeda T, Anan H, Oda S, Kitamura N, Mori S, Kotani J, Kuroda Y: Efficacy and bleeding risk of antithrombin supplementation in patients with septic disseminated intravascular coagulation: a third survey. *Clin Appl Thromb Hemost* **23**: 422–428, 2017.
 - 32) Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Yasunaga H: Recombinant human soluble thrombomodulin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study. *J Thromb Haemost* **13**: 31–40, 2015.
 - 33) Tagami T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H: Use of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation after intestinal perforation. *Front Med (Lausanne)*. 2015 Feb 26;2:7. doi: 10.3389/fmed.2015.00007. eCollection 2015.
 - 34) 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.
 - 35) Yamakawa K, Fujimi S, Mohri T, Matsuda H, Nakamori Y, Hirose T, Tasaki O, Ogura H, Kuwagata Y, Hamasaki T, Shimazu T: Treatment effects of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with severe sepsis: a historical control study. *Crit Care* **15**: R123, 2011.
 - 36) Yamakawa K, Ogura H, Fujimi S, Morikawa M, Ogawa Y, Mohri T, Nakamori Y, Inoue Y, Kuwagata Y, Tanaka H, Hamasaki T, Shimazu T: Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis. *Intensive Care Med* **39**: 644–652, 2013.
 - 37) Yoshimura J, Yamakawa K, Ogura H, Umemura Y, Takahashi H, Morikawa M, Inoue Y, Fujimi S, Tanaka H, Hamasaki T, Shimazu T: Benefit profile of recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis. *Crit Care* **19**: 78, 2015.
 - 38) Hayakawa M, Yamakawa K, Saito S, Uchino S, Kudo D, Iizuka Y, Sanui M, Takimoto K, Mayumi T, Ono K; Japan Septic

- Disseminated Intravascular Coagulation (JSEPTIC DIC) study group: Recombinant human soluble thrombomodulin and mortality in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. A multicentre retrospective study. *Thromb Haemost* **115**: 1157–1166, 2016.
- 39) Hagiwara A, Tanaka N, Uemura T, Matsuda W, Kimura A: Can recombinant human thrombomodulin increase survival among patients with severe septic-induced disseminated intravascular coagulation: a single-centre, open-label, randomised controlled trial. *BMJ Open* **6**: e012850, 2016.
- 40) Yamakawa K, Aihara M, Ogura H, Yuhara H, Hamasaki T, Shimazu T: Recombinant human soluble thrombomodulin in severe sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* **13**: 508–519, 2015.
- 41) CRASH-2 collaborators, Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, Dewan Y, Gando S, Guyatt G, Hunt BJ, Morales C, Perel P, Prieto-Merino D, Woolley T: The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* **377**: 1096–1101, 1101.e1–2, 2011.
- 42) Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer EA, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Spahn DR: The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* **12**: 20, 2016.
- 43) Gruen RL, Jacobs IG, Reade MC; PATCH-Trauma study: Trauma and tranexamic acid. *Med J Aust* **199**: 310–311, 2013.
- 44) Napolitano LM, Cohen MJ, Cotton BA, Schreiber MA, Moore EE: Tranexamic acid in trauma: how should we use it? *J Trauma Acute Care Surg* **74**: 1575–1586, 2013.
- 45) Chapman MP, Moore EE, Ramos CR, Ghasabyan A, Harr JN, Chin TL, Stringham JR, Sauaia A, Silliman CC, Banerjee A: Fibrinolysis greater than 3% is the critical value for initiation of antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg* **75**: 961–967, 2013.
- 46) Levy JH: Antifibrinolytic therapy: new data and new concepts. *Lancet* **376**: 3–4, 2010.
- 47) Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ: Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. *Arch Surg* **147**: 113–119, 2012.
- 48) Roberts I, Prieto-Merino D: Applying results from clinical trials: tranexamic acid in trauma patients. *J Intensive Care* **2**: 56, 2014.
- 49) Roberts I, Prieto-Merino D, Manno D: Mechanism of action of tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of data from the CRASH-2 trial. *Crit Care* **18**: 685, 2014.
- 50) Roberts I: Tranexamic acid in trauma: how should we use it? *J Thromb Haemost* **13** (Suppl 1): S195–199, 2015.
- 51) Roberts I, Edwards P, Prieto D, Joshi M, Mahmood A, Ker K, Shakur H: Tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploration of benefits and harms. *Trials* **18**: 48, 2017.
- 52) Cole E, Davenport R, Willett K, Brohi K: Tranexamic acid use in severely injured civilian patients and the effects on outcomes: a prospective cohort study. *Ann Surg* **261**: 390–394, 2015.
- 53) Tovi D: Fibrinolytic activity of human brain. A histochemical study. *Acta Neurol Scand* **49**: 152–162, 1973.
- 54) Dewan Y, Komolafe EO, Mejía-Mantilla JH, Perel P, Roberts I, Shakur H; CRASH-3 Collaborators: CRASH-3 - tranexamic acid for the treatment of significant traumatic brain injury: study protocol for an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials* **13**: 87, 2012.
- 55) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* **20**: 864–874, 1992.
- 56) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* **31**: 1250–1256, 2003.
- 57) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **315**: 801–810, 2016.